

Centro di Riferimento Oncologico Aviano

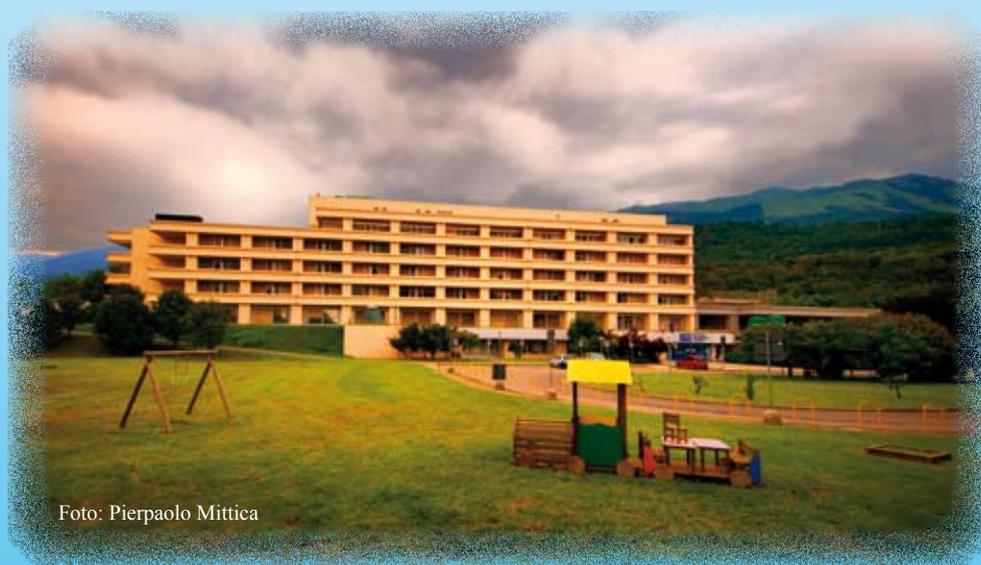
ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

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

Decreto Interministeriale 31 luglio 1990

Decreto 18 gennaio 2005

Decreto 11 dicembre 2009



**RELAZIONE
CLINICO
SCIENTIFICA
2011**

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

Decreto 11 dicembre 2009

**RELAZIONE
CLINICO
SCIENTIFICA
2011**

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.sanita.fvg.it/welcome.htm

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

Aviano, 30 agosto 2013

Nell'universo infinito della letteratura s'aprono sempre altre vie da esplorare, nuovissime o antichissime, stili e forme che possono cambiare la nostra immagine del mondo... Ma se la letteratura non basta ad assicurarmi che non sto solo inseguendo dei sogni, cerco nella scienza alimento per le mie visioni, per cui ogni pesantezza viene dissolta...

(Italo Calvino, Lezioni Americane. Sei proposte per il prossimo millennio, 1988)

La Relazione Clinico Scientifica 2011 raccoglie la descrizione delle attività cliniche, di ricerca e di formazione che l'Istituto ha realizzato nel corso di quell'anno. Le attività di ricovero, diagnosi e cura hanno mantenuto sostanzialmente i livelli degli anni precedenti, nonostante i lavori di ristrutturazione interna abbiano causato notevoli disagi e limitazioni dell'uso di molte aree. Anche la produzione scientifica ha mantenuto livelli stabili e questo rappresenta un consolidamento molto importante per il nostro Istituto che, pur nelle difficoltà che attraversiamo come Paese, riesce a garantire quel livello di eccellenza che lo ha contraddistinto fin dalla sua apertura. Molto bene sono andati i finanziamenti della ricerca finalizzata e la raccolta del "5 per mille", che ha raggiunto il ragguardevolissimo numero di 61.442 scelte (anno 2010). Tutto l'anno 2011 è stata attraversato da una lunga e continua serie di eventi scientifici, in parte dedicati alla attività di ricerca traslazionale e clinica, in parte alla valorizzazione dei programmi di centralità della persona (progetto "Patient Education"), al consolidamento dei processi di internazionalizzazione e del trasferimento tecnologico. L'apertura della Biobanca centralizzata evidenzia il continuo impegno per lo sviluppo di infrastrutture dedicate alla ricerca traslazionale al servizio di diagnosi e terapie migliori per i pazienti oncologici dell'Istituto. Numerosi e incoraggianti sono stati i riconoscimenti ottenuti dai nostri giovani ricercatori in vari convegni nazionali e internazionali, a conferma del loro ruolo trainante nella ricerca al CRO. All'interno della Relazione Clinico-Scientifica 2011 sono riportate in dettaglio le attività e i principali risultati ottenuti all'interno di tutti questi progetti e programmi ed uno spazio particolare è stato dedicato alle iniziative che cercano di portare la persona al centro del percorso di cura, comprese quelle relative alle Medical Humanities di cui l'Istituto è all'avanguardia a livello nazionale. La programmazione formativa del 2011 è stata quantitativamente e qualitativamente molto rilevante ed è stata caratterizzata anche dall'avvio dei processi di riconoscimento del CRO come provider.

Molto importante è il riconoscimento dell'Accreditamento che il CRO ha ottenuto nel 2011 da parte di Accreditation Canada, il quale attesta il livello di eccellenza nella qualità delle cure e dei servizi prestati.

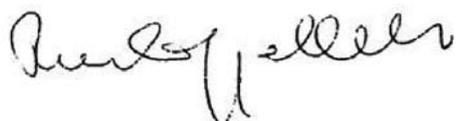
Oltre alla prosecuzione dei lavori edili, investimenti rilevanti sono stati effettuati in tecnologie ad altissima performance, quali la nuova PET-CT 3D con una sensibilità molto elevata che permette l'identificazione di lesioni neoplastiche di dimensioni molto ridotte.

La corposa parte centrale della Relazione Clinico-Scientifica riporta in dettaglio le attività dei Dipartimenti e delle strutture Complesse e Semplici che vi afferiscono. Il lettore attento vi troverà informazioni su quanto svolto e sui principali risultati clinici, di ricerca e di formazione ottenuti.

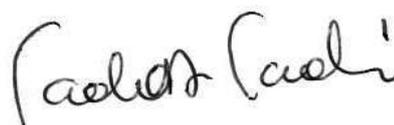
Infine porgiamo un sentito ringraziamento a tutti quelli che con dedizione, idee e contributi hanno permesso di raggiungere questi importanti traguardi.

La possibilità di fare ricerca e di trasferirla in diagnosi e cure più efficaci può essere un alimento per i propri pensieri e per affrontare con maggiore serenità e determinazione le problematiche che affrontiamo ogni giorno.

Dr. Piero Cappelletti
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
Finanziamenti per la Ricerca	pag. 19
Eventi	pag. 25
Eventi significativi all'interno dei Dipartimenti	pag. 30
Dipartimento di Oncologia Medica	pag. 30
Dipartimento Senologico	pag. 30
Dipartimento di Oncologia Chirurgica	pag. 31
Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini	pag. 31
Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari	pag. 32
Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale	pag. 33
DIREZIONE SCIENTIFICA	pag. 35
Attività generale	pag. 36
Articolazione delle Strutture Organizzative della Direzione Scientifica	pag. 36
Certificazione UNI EN ISO 9001:2008	pag. 37
Campagna "Cinque per Mille"	pag. 37
Finanziamenti ottenuti per Progetti di Ricerca Finalizzata	pag. 39
Attività svolte in collaborazione con la Fondazione Cassa di Risparmio di Udine e Pordenone	pag. 40
Produzione scientifica dell'ultimo triennio	pag. 41
Risultati rilevanti della Ricerca Corrente	pag. 41
Seminari Internazionali	pag. 44
Comitato Scientifico Internazionale	pag. 46
Principali Linee di Ricerca Corrente e Finalizzata dell'Istituto	pag. 46
Progetti di Ricerca Finalizzata finanziati o in atto	pag. 51
Rapporti con il Ministero della Salute	pag. 57
Alleanza Contro il Cancro	pag. 57
Core Facility "Citofluorimetria multiparametrica avanzata e cell sorting"	pag. 58
Associazione per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia (ABO)	pag. 59
Servizio Formazione - Educazione Continua in Medicina	pag. 59
Rapporti con l'Università	pag. 63
Università di Udine	pag. 63
Università di Trieste	pag. 64
Altre Università	pag. 64
Collegamenti operativi con organizzazioni e strutture sanitario-scientifiche nazionali ed internazionali	pag. 65
Scambi Internazionali	pag. 68
Programma Giovani Ricercatori (PGR) - Young Investigator Program (YIP)	pag. 71
Boards editoriali	pag. 73

Attività dei Comitati	pag. 73
Comitato Tecnico Scientifico	pag. 73
Comitato Etico Indipendente	pag. 74
Ufficio Clinical Trials	pag. 76
Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica (GRCT)	pag. 76
Comitato Etico per la Sperimentazione Animale	pag. 76
Gruppo Biobanca per la gestione della Banca Biologica del CRO	pag. 77
Gruppo Trasferimento Tecnologico	pag. 78
Attività Editoriale	pag. 80
CROnews	pag. 84
Associazioni Volontaristiche	pag. 86
Biblioteca Scientifica	pag. 87
DIREZIONE SANITARIA	pag. 93
Direzione Sanitaria	pag. 94
S.O.S. Sviluppo e Coordinamento della Professione Infermieristica	pag. 97
Uffici di staff alla Direzione Sanitaria	pag. 97
Ufficio Relazioni con il Pubblico	pag. 97
Ufficio Sorveglianza Sanitaria del Personale	pag. 97
Qualità e Accreditamento	pag. 99
Ufficio Servizio di Protezione e Prevenzione Ambientale	pag. 101
DIREZIONE AMMINISTRATIVA	pag. 103
Direzione Amministrativa	pag. 104
ATTIVITÀ CLINICO-SPERIMENTALE	pag. 109
<i>Dipartimento di Oncologia Medica</i>	pag. 111
Finalità del Dipartimento	pag. 113
S.O.C. Oncologia Medica A	pag. 114
S.O.C. Oncologia Medica B	pag. 119
S.O.S.D. Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi	pag. 123
S.O.S.D. Bioimmunoterapia dei Tumori Umani	pag. 126
<i>Dipartimento Senologico</i>	pag. 131
Finalità del Dipartimento	pag. 133
S.O.C. Oncologia Chirurgica Senologica	pag. 134
S.O.C. Oncologia Medica C	pag. 136
S.O.S. di S.O.C. Oncologia Clinica e Preventiva	pag. 140
<i>Dipartimento di Oncologia Chirurgica</i>	pag. 143
Finalità del Dipartimento	pag. 145
S.O.C. Chirurgia Oncologica Generale	pag. 147
S.O.C. Chirurgia Oncologica Ginecologica	pag. 151
S.O.C. Gastroenterologia	pag. 155
<i>Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini</i>	pag. 161
Finalità del Dipartimento	pag. 163
S.O.C. Oncologia Radioterapica	pag. 164
S.O.S. di S.O.C. Radioterapia Pediatrica e Degenze	pag. 169
S.O.C. Radiologia	pag. 171
S.O.S. di S.O.C. Diagnostica Strumentale e Senologica e Procedure Interventive Correlate	pag. 174
S.O.C. Medicina Nucleare	pag. 175
S.O.C. Fisica Sanitaria	pag. 180

<i>Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari</i>	pag. 185
Finalità del Dipartimento	pag. 187
S.O.C. Anatomia Patologica	pag. 188
S.O.S. di S.O.C. Istocitopatologia Diagnostica e Citologia di Screening	pag. 191
S.O.C. Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza	pag. 193
S.O.C. Microbiologia, Immunologia e Virologia	pag. 198
S.O.C. Oncoematologia Clinico Sperimentale	pag. 203
S.O.S.D. Raccolta e Manipolazione di Cellule Staminali	pag. 208
S.O.S.D. Patologia Oncologica	pag. 212
<i>Dipartimento per l'Attività Clinico-Specialistica e di Supporto</i>	pag. 215
Finalità del Dipartimento	pag. 217
S.O.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva	pag. 218
S.O.C. Cardiologia	pag. 222
S.O.C. Farmacia	pag. 228
S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative	pag. 230
S.O.S.D. Psicologia Oncologica	pag. 231
<i>Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale</i>	pag. 235
Finalità del Dipartimento	pag. 237
S.O.C. Oncologia Sperimentale 1	pag. 238
S.O.C. Oncologia Sperimentale 2	pag. 241
S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica	pag. 246
S.O.S. di S.O.C. Epidemiologia Clinica e Valutativa	pag. 250
S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica	pag. 251
<i>Gruppi</i>	pag. 257
Gruppo Sarcomi	pag. 258
Gruppo Neoplasie Gastrointestinali	pag. 261
Gruppo di Diagnostica Predittiva e Counselling Genetico	pag. 264
Gruppo Neoplasie O.R.L.	pag. 267
Gruppo Interdisciplinare Studio e Cura Carcinoma Prostate (GISCCaP)	pag. 269
Gruppo Ovaio	pag. 271
<i>Gruppi cooperativi con sede al CRO</i>	pag. 275
Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT)	pag. 276
PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI	pag. 279
Articoli pubblicati su riviste recensite con Impact Factor	pag. 282
Articoli pubblicati su riviste senza Impact Factor	pag. 294
Libri e capitoli di libro	pag. 296
Comunicazioni Scientifiche	pag. 299
<i>Comunicazioni pubblicate su Riviste</i>	pag. 299
<i>Comunicazioni pubblicate su Volumi degli Atti</i>	pag. 305
Comunicazioni orali	pag. 309
Attività di divulgazione	pag. 322
<i>Pubblicazioni divulgative per cittadini e pazienti</i>	pag. 322
<i>Relazioni alla popolazione</i>	pag. 322
PROTOCOLLI APPROVATI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE	pag. 325
Protocolli approvati dal Comitato Etico Indipendente del CRO di Aviano	pag. 326
ABBREVIAZIONI E NOTE	pag. 336

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, nel corso dell'anno 2007 l'Istituto ha avuto la sua prima configurazione normativa prevista dal D.Lgs.288/2003.

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. Piero Cappelletti, nominato con decreto n. 062/Pres del 30/03/2010 in attuazione della delibera di G.R. 569 del 25/03/2010 per il periodo dal 26/04/2010 al 26/04/2015.

Consiglio di Indirizzo e Verifica, così costituito:

- dal 4/05/2010 al 26/04/2015
On. Michelangelo Agrusti (presidente)
Dr. Piero Della Valentina
Dr. Roberto Snaidero
Rag. Sergio Bolzonello
Dr.ssa Maria Linetti

Il Consiglio di Indirizzo e Verifica è stato individuato con delibera di Giunta Regionale n. 778 in data 21/04/2010 avente per oggetto "L.R. 14/2006, art. 6 – Designazione dei componenti del consiglio di indirizzo e verifica degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico "Centro di Riferimento Oncologico" di Aviano e "Burlo Garofolo" di Trieste" e nominato con deliberazione del Direttore Generale n. 77 del 4/05/2010;

Collegio Sindacale, così costituito:

- dal 24/05/2010 al 23/05/2013
Dr. Davide Scaglia (presidente)
Dr. Gennaro Di Martino
Dr. Alberto Poggioli
Dr. Ivonne Marcello De Conto
Dr. Stefano Grizzo

Il Collegio Sindacale è stato nominato con delibera di Giunta Regionale n. 777 in data 21/04/2010 avente oggetto "L.R. 14/2006 - art 8: Designazione dei componenti dei collegi sindacali degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico "Centro di Riferimento Oncologico" di Aviano e "Burlo Garofolo" di Trieste" e deliberazione n. 856 in data 6/05/2010 avente per oggetto "DGR 777/2010: L.R. 14/2006 - art 8: Designazione dei componenti dei collegi sindacali degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico "Centro di Riferimento Oncologico" di Aviano e "Burlo Garofolo" di Trieste – Modificazione." e nominato con deliberazione del Direttore Generale n. 93 del 24/05/2010.

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 03/12/2007.

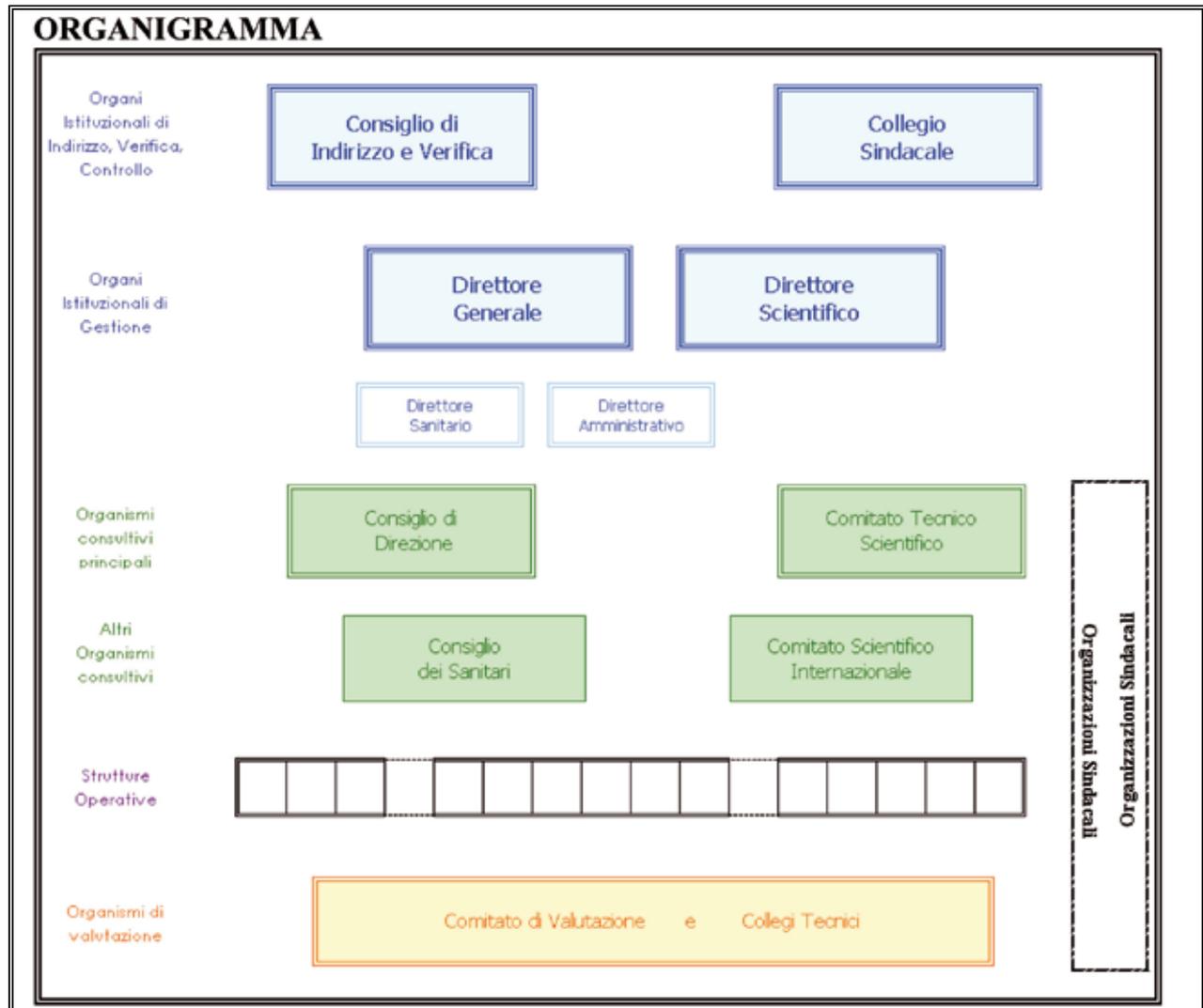
Direttore Sanitario

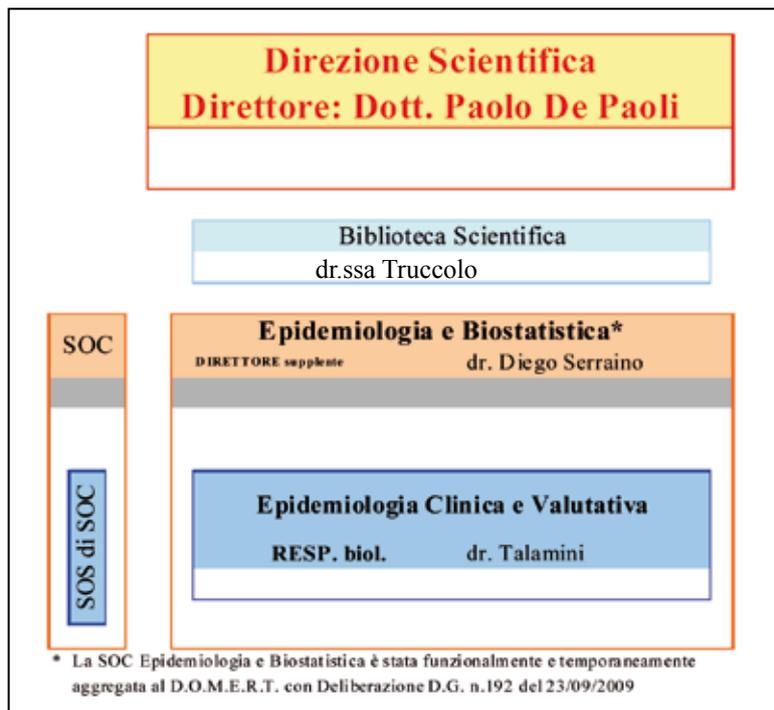
- Dr. Mauro Delendi, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 109 del 18/06/2010, con decorrenza dal 24/06/2010.

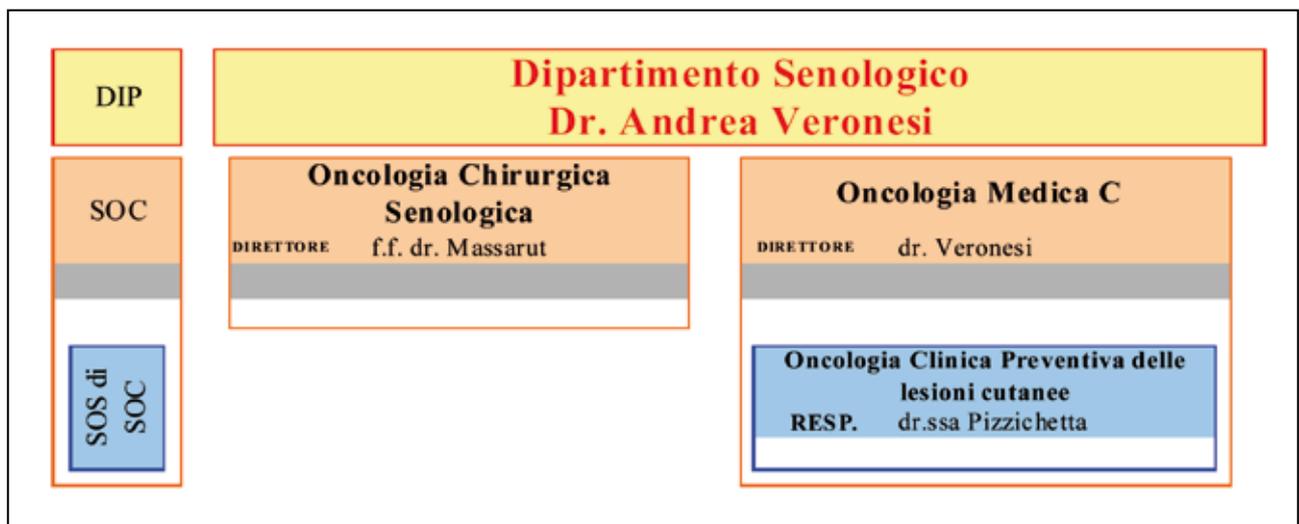
Direttore Amministrativo

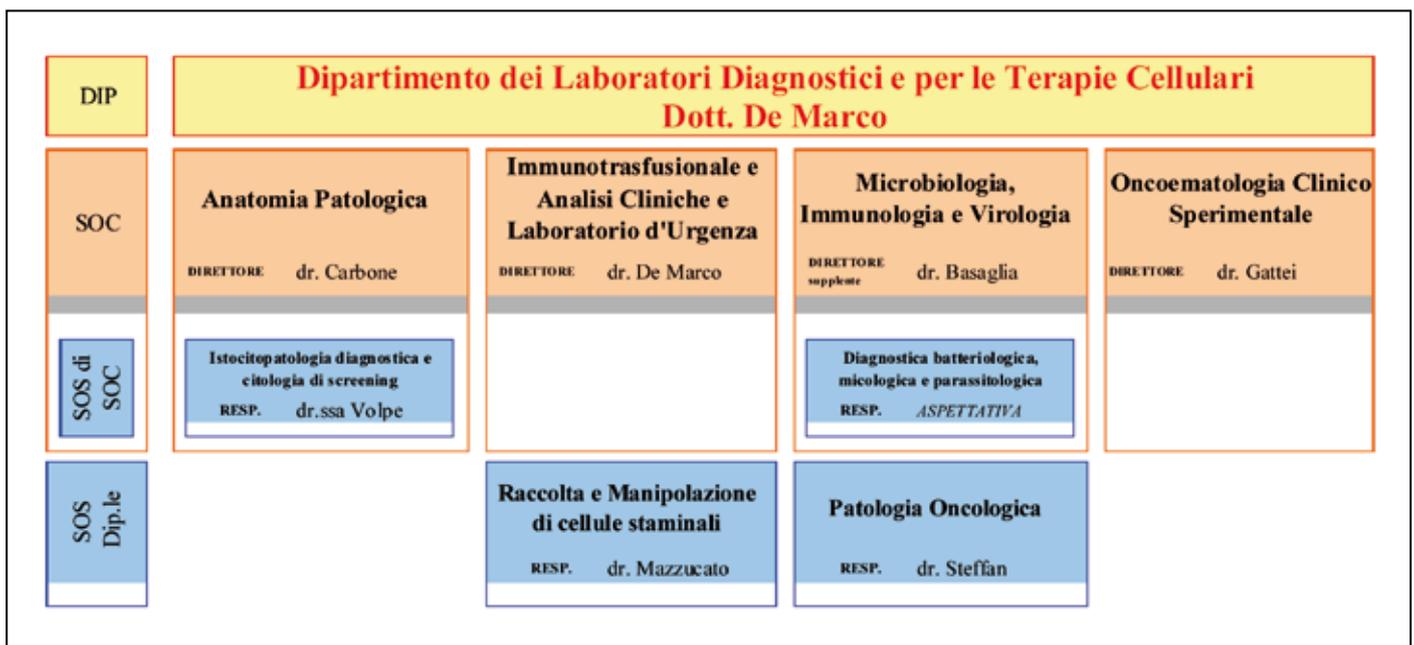
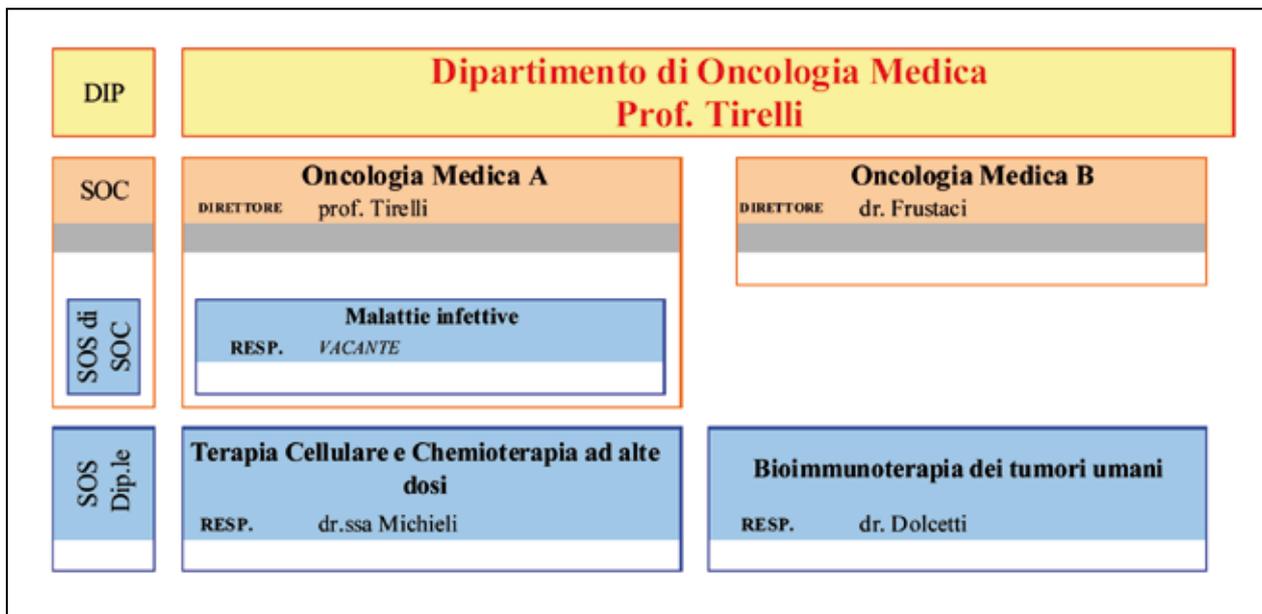
- Dr. Gianfranco Compagnon, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 120 del 28/06/2010, a partire dal 01/08/2010.

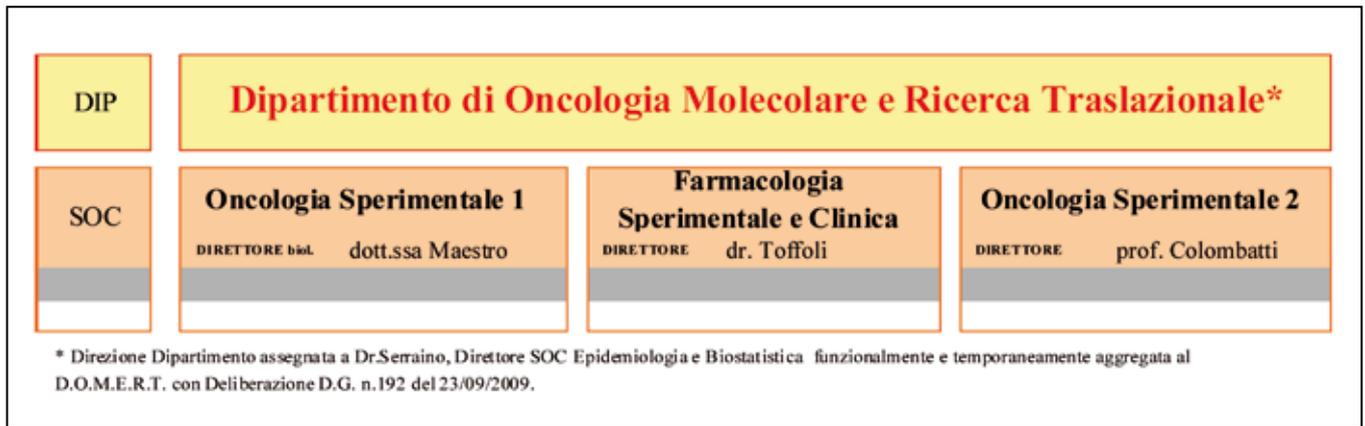
L'organigramma al 31/12/2011 risulta essere quello sotto riportato, come previsto nell'Atto Aziendale.





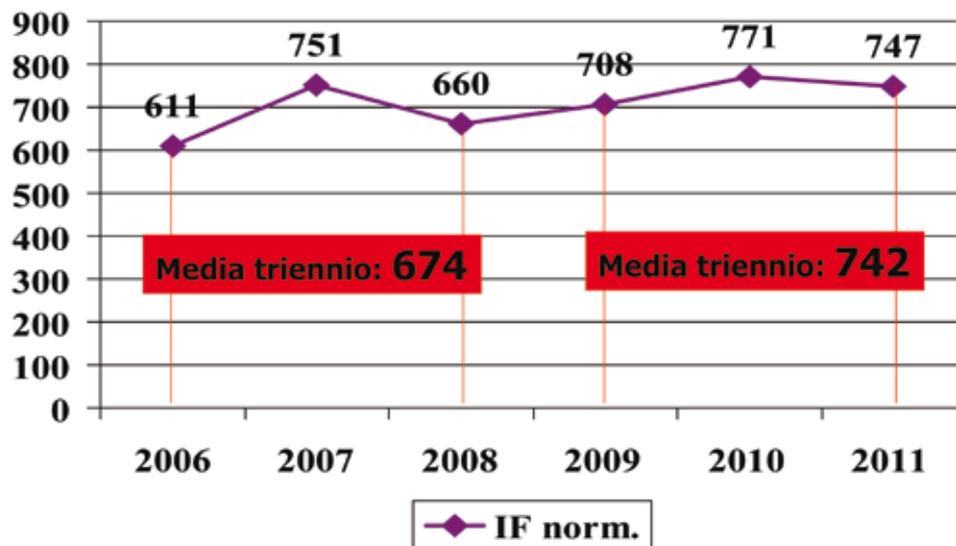




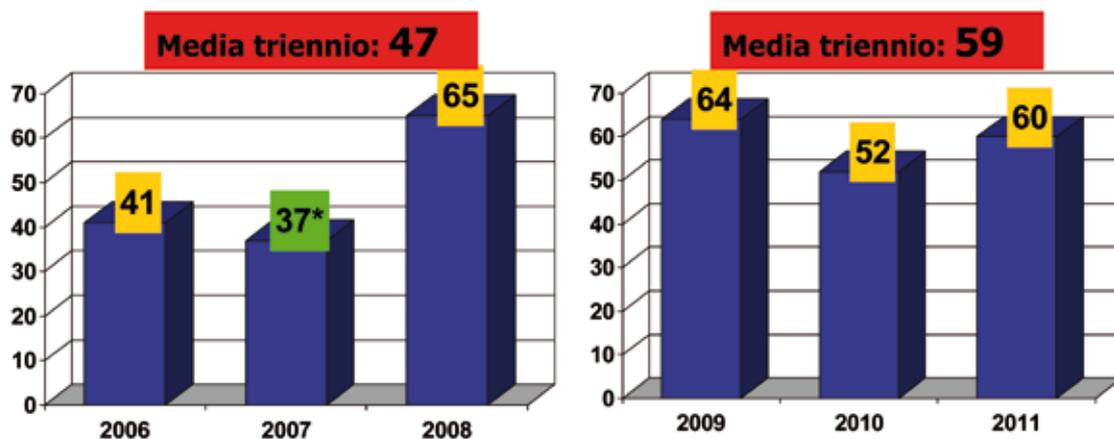


IL CRO IN CIFRE
ED EVENTI SIGNIFICATIVI

Publicazioni scientifiche



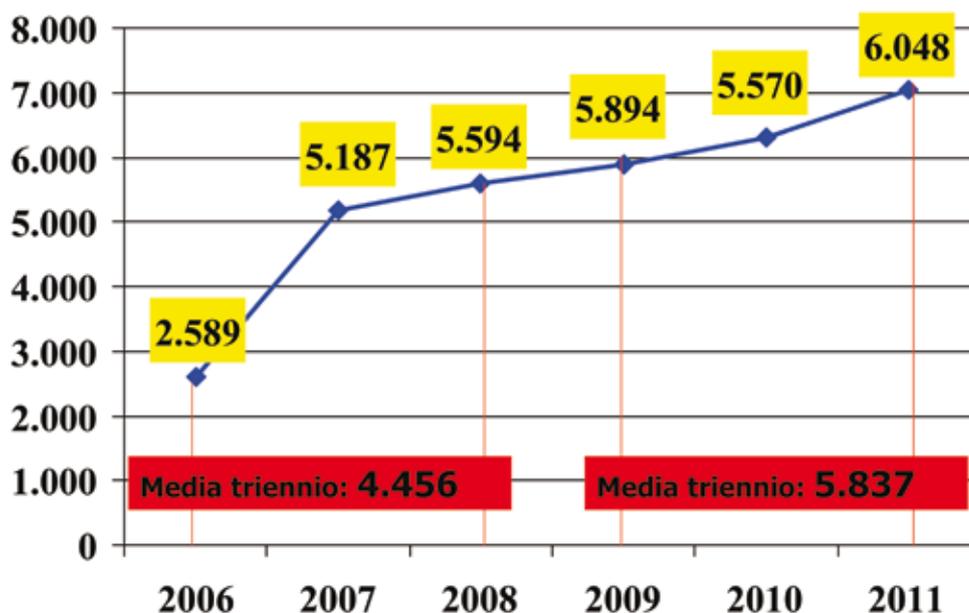
Sperimentazioni cliniche



Protocolli valutati dal Comitato Etico Indipendente

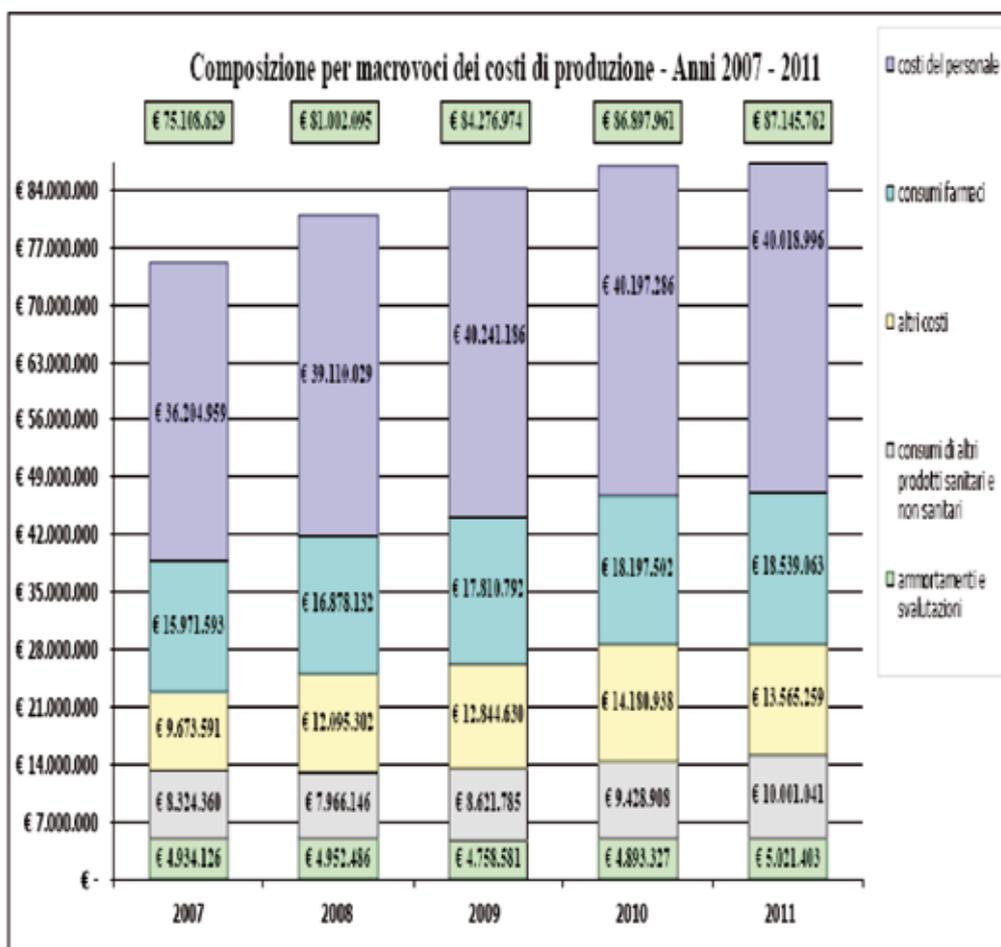
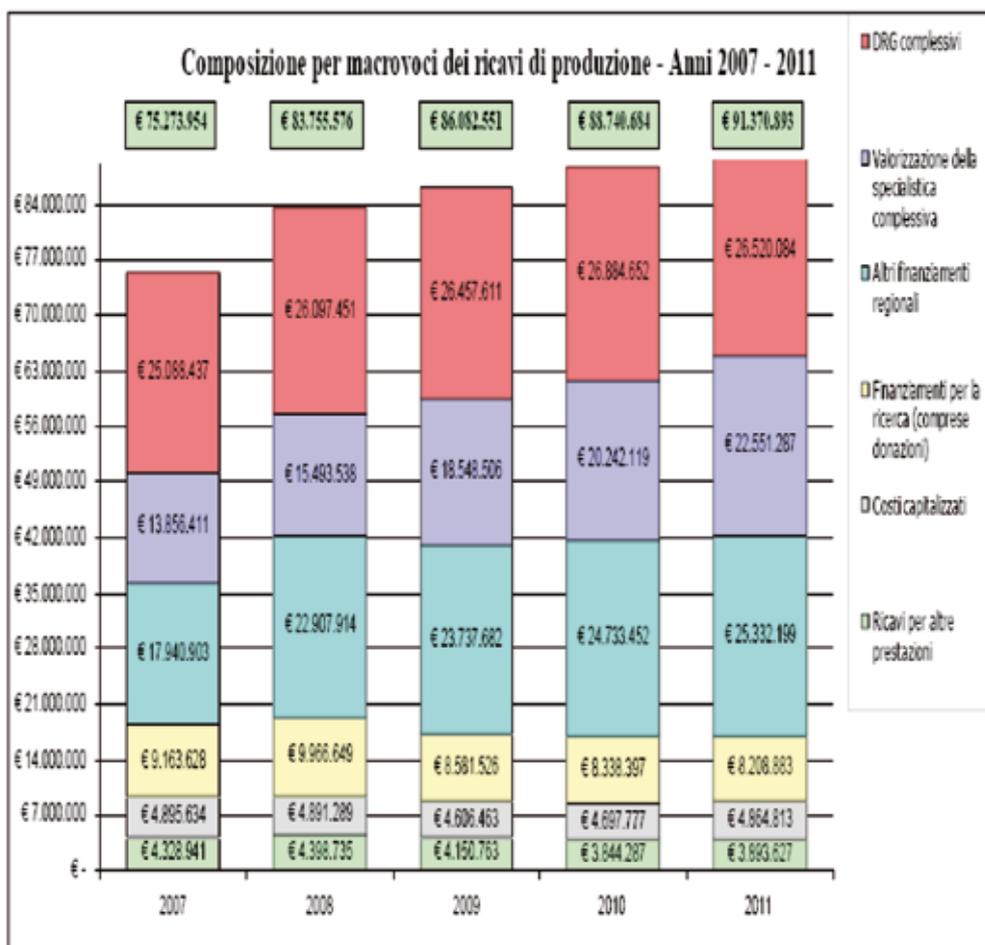
* Il Comitato è stato sospeso per la ricostituzione ai sensi del DM 12/5/2006 e LR 14/2006

Finanziamenti per la ricerca finalizzata
(in migliaia di euro)



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

Anno	N° scelte	finanziamento
2006	44.499	3.409.577,71
2007	48.142	3.408.448,53
2008	50.999	3.068.294,12
2009	53.271	2.592.932,57
2010	61.442	2.412.671,83



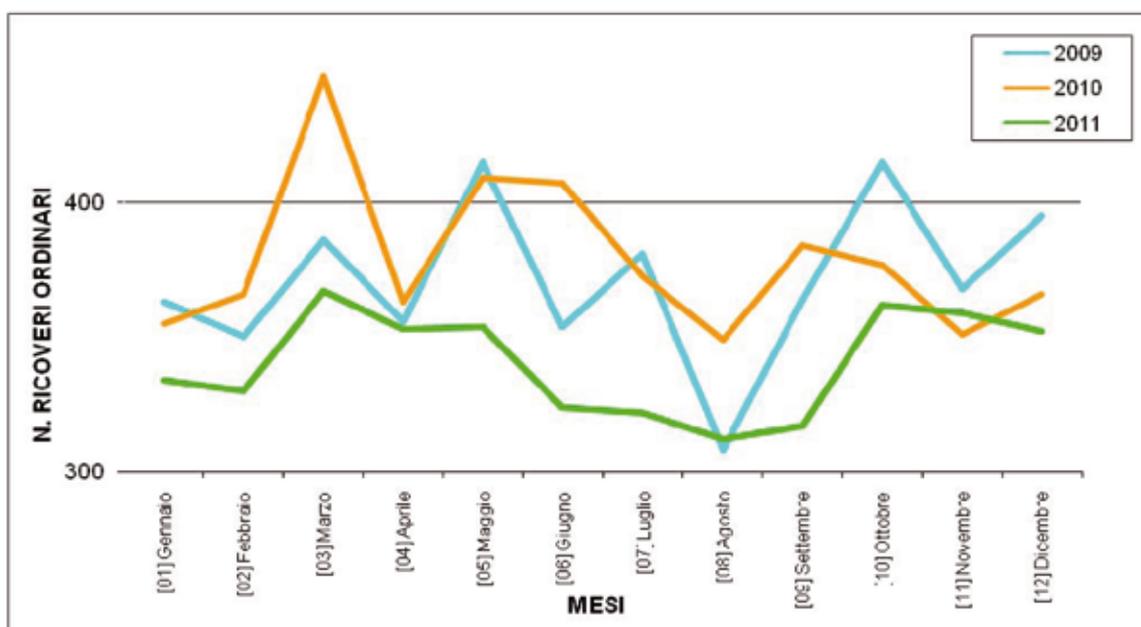
Situazione numerica del Personale (al 31/12/2011)

	Dotazione Organica	Personale in servizio (matricole)	Forza lavoro
<i>RUOLO SANITARIO</i>			
DIRIGENTI	165	154	144,40
NON DIRIGENTI	291	279	250,97
TOTALE Ruolo Sanitario	456	433	395,37
<i>RUOLO PROFESSIONALE</i>			
DIRIGENTI	4	2	2
NON DIRIGENTI	1	0	0
TOTALE Ruolo Professionale	5	2	2,00
<i>RUOLO TECNICO</i>			
DIRIGENTI	2	1	1
NON DIRIGENTI	169	147	137,57
TOTALE Ruolo Tecnico	171	148	138,57
<i>RUOLO AMMINISTRATIVO</i>			
DIRIGENTI	6	5	4
NON DIRIGENTI	88	68	59,87
TOTALE Ruolo Amministrativo	94	73	63,87
TOTALE PERS. DIPENDENTE	726	656	599,81

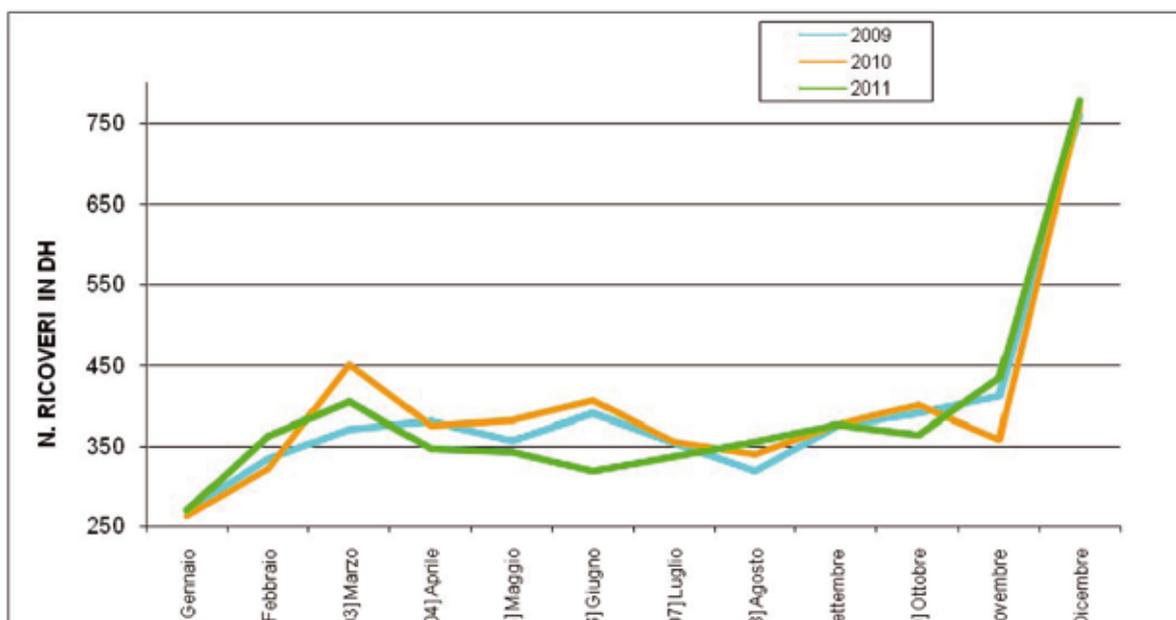
Punti DRGs

Punti Medi DRGs	2010	2011
ORDINARI	1,25	1,32
DH	0,81	0,79

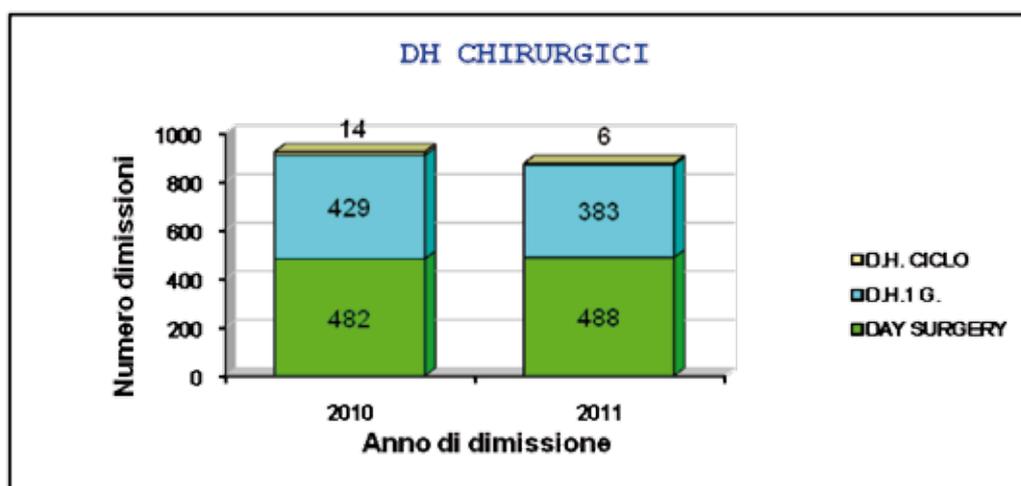
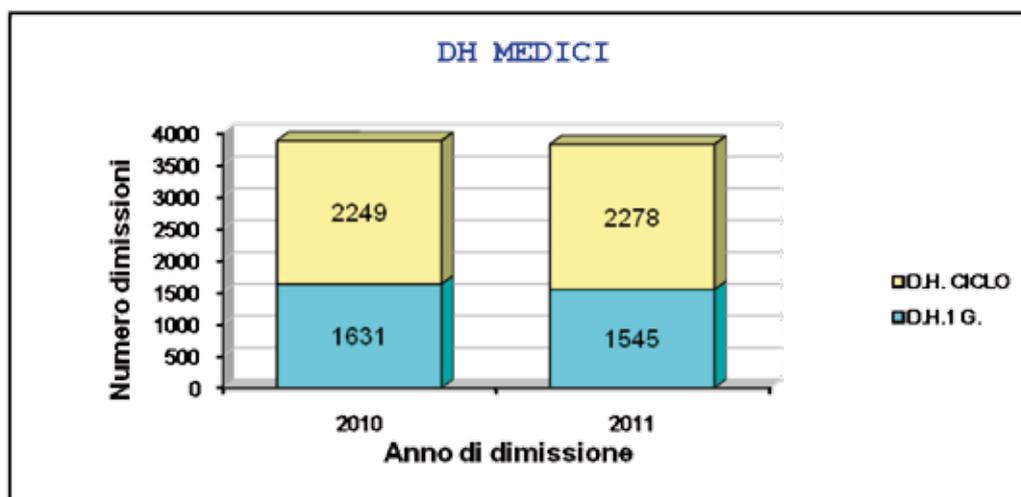
Andamento Mensile RICOVERI ORDINARI - anni 2009 / 2011



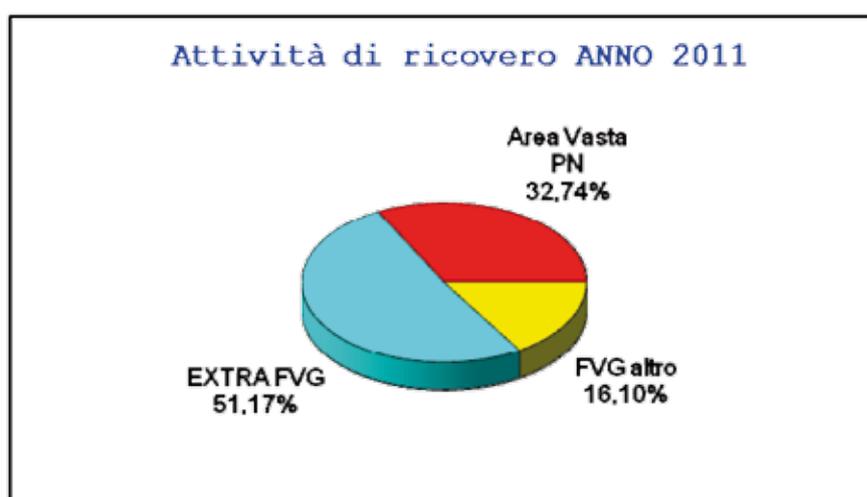
Andamento Mensile RICOVERI IN DH - anni 2009 / 2011



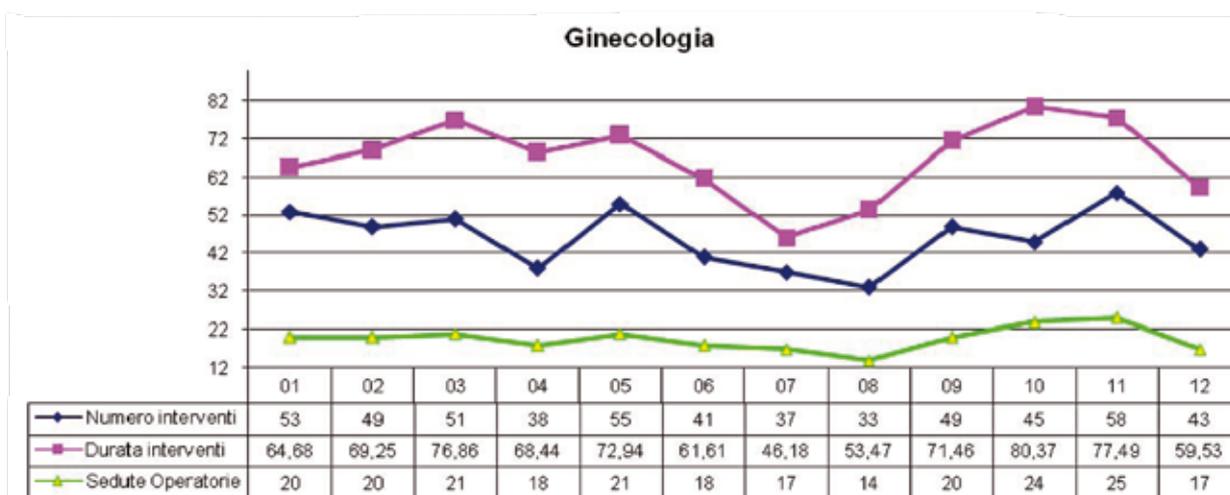
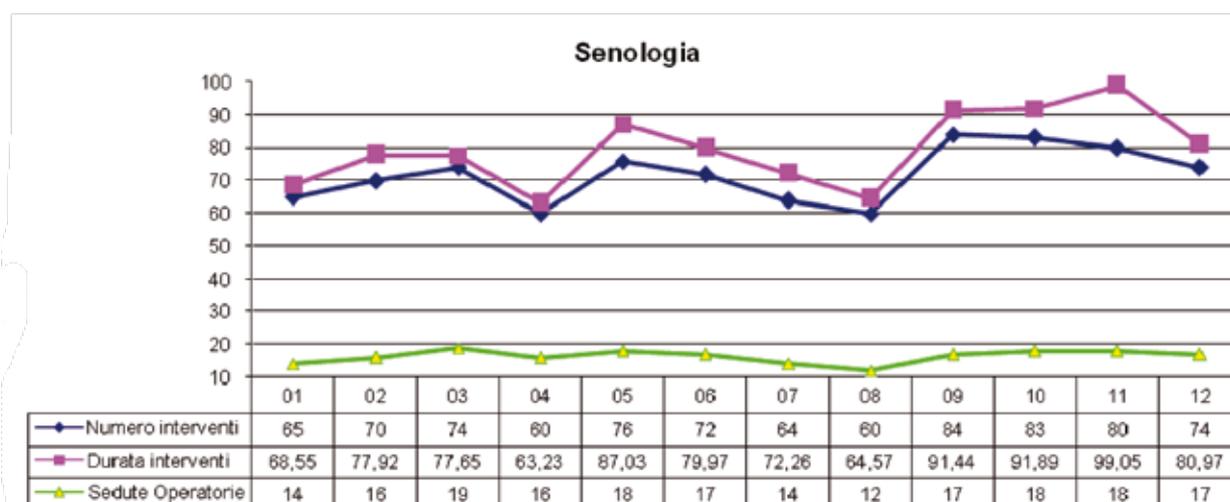
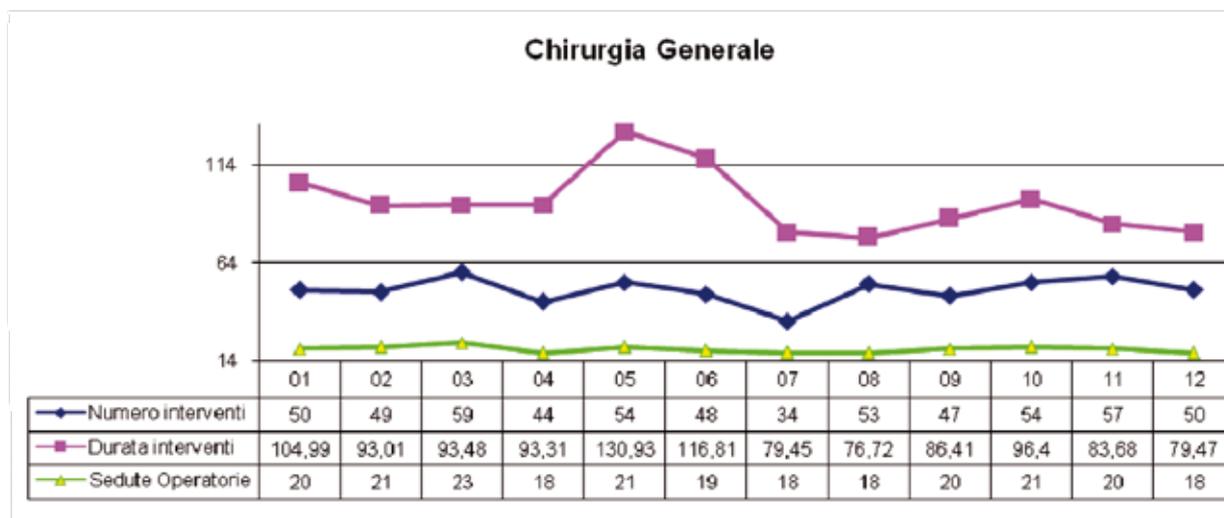
Analisi DH per tipologia degenza: ANNO 2011



Analisi N. DIMESSI per provenienza paziente



ANDAMENTO MENSILE INTERVENTI CHIRURGICI ANNO 2011



- **14 gennaio 2011.** Il CRO ha ospitato la X Riunione Nazionale del Convegno “Tumori in HIV in era HAART”. Gli obiettivi del convegno sono stati: l’aggiornamento delle conoscenze sui tumori HIV-correlati, in particolare per quanto riguarda i linfomi, i tumori non-diagnostici per AIDS, il tumore del polmone, l’epatocarcinoma, i tumori gastroenterici e il sarcoma di Kaposi; la discussione delle nuove caratteristiche epidemiologiche; la discussione delle nuove strategie terapeutiche e cliniche dell’HIV/AIDS; l’aggiornamento della tossicità dell’HAART.
- **27-28 gennaio 2011.** Si è svolta a Pordenone la **VIII Edizione del Focus sul carcinoma mammario**. Obiettivo principale del convegno è stato creare un forum di discussione tra gli specialisti delle varie discipline (chirurgia, oncologia medica, radioterapia, oncologia sperimentale) coinvolte nella diagnosi e cura del carcinoma mammario. Il successo delle passate edizioni ha spinto gli organizzatori a mantenerne inalterato il formato. Come ogni anno, sono stati presentati e discussi gli studi che, per rilevanza e “robustezza scientifica”, hanno maggiore probabilità di modificare la pratica clinica in tale settore. La scelta di incontrarsi a gennaio non è casuale: ogni relazione è articolata in modo da offrire ai partecipanti una breve panoramica sullo stato delle conoscenze seguita dagli aggiornamenti relativi all’anno appena concluso.
- **3 e 4 febbraio 2011.** Si è riunito al CRO di Aviano per la quarta volta consecutiva il gruppo di lavoro “**Brainstorming sulla leucemia linfatica cronica e dintorni**” che coinvolge ricercatori esperti provenienti dai più importanti centri di ricerca nazionali. All’evento hanno partecipato, tra gli altri, i Proff. Francesco Tedesco (Università di Trieste), Fabio Malavasi (Università di Torino), Giovanni Del Poeta (Università di Tor Vergata di Roma), Gianluca Gaidano (Università del Piemonte Orientale, Novara), Roberto Marasca (Università di Modena) Massimo Massaia e Marta Coscia (Università di Torino), Dimitar Efremov (ICGEB Monterotondo, Roma) e Antonino Neri (Università di Milano). Di particolare interesse sono stati gli interventi dei Dott. i Silvia Deaglio (Università di Torino), Francesco Bertoni (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona), Francesco Forconi (Università di Siena), Eleonora Vismara (Ospedale Niguarda di Milano), Fortunato Morabito (Università di Cosenza), Luca Laurenti (Università Cattolica di Roma) Davide Rossi (Università del Piemonte Orientale, Novara), Stefania Gobessi (ICGEB Monterotondo, Roma), Maria Ilaria Del Principe (Università di Tor Vergata di Roma), Ilaria Del Giudice (Università La Sapienza di Roma), Claudio Tripodo (Università di Palermo), Rossana Maffei (Università di Modena), Paolo Macor (Università di Trieste) e Giorgia Gri (Università di Udine), così come dei ricercatori del nostro Istituto Riccardo Dolcetti e Elena Muraro, Maria Paola Simula, Pietro Bulian, Francesca Rossi, Riccardo Bomben, Michele Dal Bo e Antonella Zucchetto. L’interesse per l’incontro è stato anche sottolineato dalla partecipazione di numerosi clinici e laboratoristi sia dell’Istituto che provenienti da altre realtà cliniche regionali. Sono state affrontate tematiche cliniche, di ricerca applicata, o di base con il fine ultimo di pianificare un’attività sinergica e ottimale per la comprensione dei fenomeni che sono alla base dello sviluppo della malattia.
- **16-17 febbraio 2011. Nell’ambito del Programma Patient Education**, il CRO ha ospitato **Jan Geissler**, un giovane professionista di Monaco di Baviera (Germania) che ricopre un ruolo importante nel percorso dell’informazione al Paziente e dei diritti del paziente, in Europa. Nel 2001, all’età di 28 anni, venne comunicata a Jan Geissler la diagnosi di leucemia mieloide cronica. Grazie ad un protocollo di sperimentazione clinica a cui si è sottoposto per il trattamento e la cura della malattia, alla sua tenacia e alla sua voglia di farcela, è guarito. L’esperienza, vissuta in prima persona ha stimolato in lui il desiderio di fare qualche cosa che potesse essere utile anche ad altri malati di tumore. Da allora ha dedicato la maggior parte del suo tempo a dar voce ai pazienti, ai loro diritti, speranze, sogni. È stato co-fondatore e ha presieduto fino allo scorso anno l’ECPC (European Cancer Patient Coalition - Alleanza Europea dei pazienti con tumore) ed è rappresentante dei pazienti alla Commissione Europea e in molte altre sedi importanti. La sua presenza al CRO si inserisce nell’ambito del programma di Patient Education/Empowerment, un programma che punta sull’informazione di qualità, sul miglioramento della comunicazione, sul coinvolgimento dei pazienti, sulla ricerca collaborativa quali elementi basilari della attività di assistenza e cura, formazione e ricerca. Il Dr. Geissler ha tenuto una “lezione magistrale” aperta a tutti, presso la Sala Convegni del CRO, dal titolo “Le Associazioni per pazienti oncologici in Europa: il CRO incontra Jan Geissler”. Il giorno seguente ha partecipato ai lavori del Gruppo Patient Education. Un incontro che ha lasciato il segno in molti dei partecipanti e che non sarà una meteora di passaggio ma andrà a rafforzare quel prezioso bagaglio di collaborazioni che sono una delle più potenti leve per lo sviluppo di cui il CRO dispone.

- **12-24 marzo 2011 e 24-27 ottobre 2011.** Il CRO ha ospitato il **Corso di Chirurgia Radicale in Ginecologia Oncologica, in collaborazione con l'Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)** nell'ambito del programma di attività didattica permanente CRO-AOGOI. Sono stati eseguiti importanti interventi di chirurgia radicale su tumori a partenza dall'utero e dalle ovaie. Da una delle sale operatorie del CRO, mediante teletrasmissione in diretta, le immagini sono state trasferite in tempo reale in sala convegni dove i professionisti ginecologi, hanno potuto seguire passo passo le fasi degli interventi. In tal modo è stata data la possibilità di un insegnamento interattivo, con approfondimenti e spiegazioni delle tecniche chirurgiche, in diretta, tra i partecipanti al Corso e i chirurghi in sala operatoria. Questo primo corso del 2011 ha dato l'opportunità ai partecipanti di apprendere le tecniche chirurgiche avanzate, che vengono eseguite al CRO nel campo dei tumori femminili e conoscere l'utilizzo di tecnologie innovative e complesse (quali la chemioterapia intraperitoneale, o la radioterapia intraoperatoria).
- **29 e 30 marzo 2011.** Si è svolta una due-giorni di incontri e scambi scientifici con due eminenti specialisti israeliani, i professori **Shimon Slavin ed Eitan Friedman**, rispettivamente del **CTCI (Centro per le terapie cellulari e l'immunoterapia dei tumori) e dello Sheba Medical Center** (il maggior centro ospedaliero-universitario israeliano) di Tel Aviv. Lo scopo della collaborazione è favorire la ricerca genetica per individuare famiglie in cui, per caratteristiche proprie del patrimonio genetico alterato, si possono sviluppare tumori con frequenza e malignità particolari. Uno degli studi riguarda proprio il confronto genetico tra la popolazione del Friuli con quelle presenti in Israele (ebrei di origine europea o askenazi, di origine medio-orientale o sefarditi, e palestinesi). La possibilità di confrontare queste famiglie originarie da luoghi distanti geograficamente ma comunque dell'area mediterranea potrà permettere di identificare anche nuovi geni che svolgono un ruolo nello sviluppo dei tumori della mammella. Altre collaborazioni riguardano la possibilità di utilizzare nuovi farmaci che stimolano il sistema immunitario. È certo che dopo gli incontri che a breve si svolgeranno in Israele altre collaborazioni su tematiche di mutuo interesse si potranno concretizzare.
- **31 marzo – 2 aprile 2011.** Presso la Scuola Grande San Giovanni Evangelista a Venezia si è tenuto il **Congresso Annuale della Associazione Italiana Diagnostica Non Invasiva in Dermatologia (AIDNID)**: Il Presidente Onorario è stato il Dr. Paolo De Paoli, la Presidente del Congresso è stata la Dr.ssa Maria Antonietta Pizzichetta. Questo convegno ha rappresentato un'occasione importante di incontro, aggiornamento ed arricchimento sia in campo dermatologico che oncologico. In particolare, sono stati trattati tutti gli argomenti riguardanti la diagnostica non invasiva per la diagnosi precoce del melanoma e dei tumori cutanei con la dermoscopia, la microscopia confocale ed altre novità diagnostiche nel settore oncologico.
- **Il 5 aprile 2011** a Udine presso la sede della **Fondazione Cassa di Risparmio di Udine e Pordenone** si è svolta la **conferenza stampa** di presentazione dei risultati raggiunti grazie alla collaborazione tra **CRO e Princess Margaret Hospital di Toronto, Canada**, attuata anche grazie al sostegno della Fondazione stessa. La parte canadese era rappresentata dal Prof. Padraig Warde, eminente radioterapista del PMH, e dal Sig. Primo Di Luca, del Ducato-contea di Toronto, nonché rappresentante della comunità friulana in Canada. Negli stessi giorni il Prof. Warde ha tenuto presso il CRO una relazione sull'impatto degli studi clinici controllati negli anni 1998-2010 nel cancro della prostata localmente avanzato.
- **Il 12 aprile 2011** il CRO ha ospitato il Convegno **“Lo health technology assessment (HTA): dalla teoria alla pratica”** che la Federazione Italiana Tecnici di Laboratorio Biomedico ha organizzato con lo scopo di far approfondire il tema dello *health technology assessment* contestualizzandolo nelle realtà laboratoristiche affinché si capisca l'importanza della condivisione e delle scelte basate sull'evidenza come strumento di crescita professionale e, soprattutto, di un utilizzo più oculato delle risorse, avendo come fine principale la salute del cittadino.
- **Il 15 Aprile 2011**, presso la sede di Udine della Solari Spa, la stampa ha assistito alla **presentazione di EasyMob: un patto ricerca-industria** per un'iniziativa da 2 milioni di Euro, finanziata dalla regione Friuli Venezia Giulia attraverso il POR FESR. Il progetto studierà e testerà nuovi sistemi domotici per aiutare disabili, anziani e, più in generale, persone con difficoltà, a spostarsi facilmente e in maniera autonoma in ambienti chiusi come l'ospedale. Saranno indagate soluzioni che si basano sulla tecnologia a infrarosso, percorsi luminosi intelligenti, utilizzando i più recenti QR code e tutte le possibilità derivanti dall'uso dei telefoni cellulari. La fase sperimentale verrà condotta ad Aviano.
- **Il 16 aprile 2011** è stata inaugurata la **Biobanca del CRO** presso i locali del Quarto Dente di Pettine, alla presenza dell'Assessore alla Sanità Regionale. La Biobanca del CRO nasce nel 2007 con l'obiettivo di collezionare un'ampia casistica di campioni biologici (come sangue e tessuti), rappresentativi di molteplici patologie oncologiche, da destinare alla ricerca scientifica. Gli interventi dei relatori hanno avuto lo scopo di

far conoscere l'importanza delle Biobanche, toccando diversi aspetti e problematiche, passando dalle reti nazionali e internazionali, per concludere con la realtà della Biobanca del CRO.

- **Il 19 aprile 2011** al CRO di Aviano si è parlato nuovamente di collaborazioni con l'industria e di ricerca oncologica come opportunità di business. Nell'incontro è stata evidenziata l'importanza dei benefici di inventare e innovare a stretto contatto con il mercato. L'incontro era intitolato "**Technology transfer: dinamiche spiegate tramite case study, la brevettazione in biomedicina e biotecnologie**".
- **Il 3 e 4 maggio 2011 i giovani ricercatori del CRO** di Aviano hanno dato vita alla Seconda Edizione dello "**Young Investigator Event**", una riunione scientifica nel corso della quale hanno presentato i risultati delle loro ricerche. L'evento, come la Prima Edizione, è stato organizzato autonomamente dagli stessi giovani ricercatori, favorendo la visibilità per quei ricercatori non strutturati (cioè con borse di studio o contratti a tempo determinato) che danno un contributo significativo sia alla produzione scientifica del CRO, sia alla divulgazione dei risultati delle ricerche all'esterno dell'Istituto. A testimonianza dell'elevato livello di qualificazione dei giovani relatori, l'evento è stato accreditato secondo il sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM) e si è sviluppato in due pomeriggi per dare modo a undici relatori di presentare e discutere i risultati dei loro studi. La connotazione traslazionale ha rappresentato il comun denominatore delle giornate, ben rappresentando l'incrocio delle diverse professionalità presenti in Istituto e a testimonianza di come il lavoro dei giovani ricercatori sia trasversale all'interno dei Dipartimenti dell'Istituto (dalla Direzione Scientifica ai Dipartimenti legati alla Clinica, dalla Biblioteca Scientifica e per i Pazienti al Dipartimento di Ricerca).
- **27 maggio 2011.** Convegno "**Carcinoma del retto. Approccio multidisciplinare, terapie integrate**".
- **24 giugno 2011 il Gruppo di Lavoro Nazionale "Neoplasie Gastrointestinali AIRO (Associazione Italiana radioterapia Oncologica)** di cui il Dr. Antonino De Paoli è coordinatore, ha organizzato il corso di aggiornamento e formazione "**La radioterapia nel carcinoma gastrico indicazioni cliniche e criteri guida di trattamento**". L'iniziativa è nata da un interesse emergente a livello nazionale e internazionale sul trattamento multidisciplinare del carcinoma gastrico ed in particolare sull'impiego della radioterapia in questa nuova, o relativamente nuova, area di sua applicazione.
- **Il 13 luglio 2011 una delegazione proveniente dalla Mauritania** costituita, tra gli altri, dal Ministro della Sanità della Mauritania, dal Direttore del Centro Nazionale di Oncologia di Nouakchott, e da diplomatici dell'Ambasciata della Mauritania in Italia hanno visitato il CRO di Aviano e posto le basi per un accordo di collaborazione tra il CRO di Aviano per il nostro Paese e La Mauritania.
- **19 e 20 luglio 2011.** A Roma per un convegno, il professor **David Wiljer del Princess Margaret Hospital (PMH) di Toronto**, è stato ad Aviano. Il professor Wiljer, fra gli altri incarichi, è il referente al PMH per il programma "Patient Education" e il suo passaggio ad Aviano è stato motivato dall'esigenza di dare operatività ai progetti comuni che i due Enti stanno portando avanti. In particolare è in fase di avvio un'indagine sull'assistenza ai pazienti di altre nazionalità che, per una parte, sarà realizzata a Toronto e ad Aviano.
- **Il 12 e 13 settembre 2011** una delegazione di ricercatori del CRO (i Dr. i Paolo De Paoli, Alfonso Colombatti, Riccardo Dolcetti, Andrea Veronesi, Roberta Mestro, Luigi De Marco, Diego Serraino e Valter Gattei) ha visitato il **Chaim Sheba Medical Center a Tel Hashomer, Israele**, per approfondire la possibilità di progettualità comune all'interno del progetto collaborativo con Israele dal titolo **Terapie cellulari in oncologia molecolare** finanziato dalla Regione Friuli Venezia Giulia.
- **15 settembre 2011. Presentazione del libro "Continueranno a fiorire le stagioni. Pensieri raccolti in un istituto tumori illustrati da giovani studenti"** all'interno della manifestazione "Pordenonelegge.it" di Pordenone. Il volume è stato curato dalla Biblioteca Scientifica e per i Pazienti del CRO.
- Nell'ambito delle Medical Humanities, discipline che analizzano in che modo le scienze umanistiche possono influenzare l'educazione e la pratica medica, il **16 settembre 2011**, presso il Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, si è tenuto il convegno "**Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina**". L'evento è stato presentato come il numero zero di un appuntamento annuale inerente la narrazione in medicina, o meglio, l'importanza del narrare di sé all'interno del processo di cura. Questo appuntamento ha voluto apportare un contributo a un metodo, nuovo e antico allo stesso tempo, che si sta sempre più affermando in medicina: si tratta della Medicina Narrativa o Narrative Based Medicine (NBM), approccio complementare alla Medicina Basata sulle prove di Efficacia (EBM).
- **6 ottobre 2011.** Convegno "Nanotechnology meets clinical medicine". Progetto Monalisa's Quidproquo. Come diagnosticare in anticipo le metastasi (CRO Aviano, Università di Udine, Area di Ricerca, Trieste).
- **8 ottobre 2011.** La Radioterapia guidata dall'immagine presenta AQUILION: la quarta dimensione della

radioterapia.

- **13 ottobre 2011.** Il CRO ha ospitato il corso di formazione permanente per Medici di Medicina Generale “Neoplasie del pancreas e sarcomi”.
- **14 ottobre 2011.** Convegno “Aggiornamenti in tema di carcinoma dell’ovaio”.
- **Il 28 ottobre 2011 si è svolto al CRO il “Corso teorico-pratico di colonscopia virtuale”** rivolto a medici radiologi.
- **A novembre 2011** il CRO di Aviano ha ospitato il **Corso di Formazione e di Aggiornamento Professionale della Regione Friuli Venezia Giulia per la Prevenzione e la Lotta contro l’AIDS** rivolto a 100 operatori regionali.
- **Dal 7 al 10 Novembre** è stato ospitato il **Prof. Malcolm J. Moore**, Direttore della Divisione di Oncologia Medica e di Ematologia del **Princess Margaret Hospital** nonché docente del Dipartimento di Medicina e Farmacologia della **University of Toronto** e la **Dr.ssa Barbara Fitzgerald**, Direttrice del Nursing presso il PMH. Il Prof. Moore è venuto al CRO per conoscere una realtà italiana che si occupa sia di assistenza al malato oncologico che di ricerca sui trattamenti più efficaci e cure innovative. Il Prof. Moore ha incontrato il gruppo del Dr. Giuseppe Toffoli, che si occupa principalmente di farmacologia, il personale del Clinical Trials Office e i gruppi del Prof. Umberto Tirelli, che si occupa di Oncologia Medica e AIDS, del Dr. Sergio Frustaci, che si occupa principalmente di tumori solidi, e il gruppo del Dr. Andrea Veronesi che si occupa di senologia. Lo scopo di questi incontri, è stato sondare la fattibilità e gettare le basi per realizzare studi multicentrici innovativi Italia-Canada che potrebbero essere realizzati a partire dal 2012. Con l’occasione il Prof. Moore ha tenuto una lezione magistrale nella Sala Convegni del CRO sul tema “*Bringing personalized care to pancreatic cancer*” in cui ha riportato le esperienze innovative sperimentali sulle terapie personalizzate nel campo della cura del tumore pancreatico in atto al PMH. La Dr.ssa Barbara Fitzgerald, direttrice di tutto lo staff infermieristico (circa 550 persone) dei reparti di oncologia del PMH, ha voluto conoscere la realtà del nostro Istituto dal punto di vista della gestione e organizzazione dello staff infermieristico e della formazione del personale. La Dr.ssa Fitzgerald ha incontrato il Dr. Roberto Biancat, responsabile del Nursing al CRO e grazie all’aiuto, in qualità di interprete, dell’Infermiera di ricerca Annamaria Colussi, ha visitato il Day Hospital, gli Ambulatori del IV° dente e ha incontrato il corpo infermieristico dei vari reparti. Successivamente, ha incontrato anche le Datamanager e le Infermiere di Ricerca del Clinical Trials Office che si occupano dei trattamenti clinici sperimentali confrontando le modalità di gestione dei dati e dei protocolli clinici italiane e canadesi. Infine, si è trattenuta lungamente con la Dr.ssa Nicoletta Suter, responsabile del Centro Attività Formative del CRO, per mettere a confronto i programmi di formazione del personale infermieristico e per organizzare futuri corsi di alto livello da tenersi sia in Canada che al CRO. La visita di questi due importanti colleghi canadesi è stata molto proficua; l’impressione degli ospiti sull’Istituto e sulle sue potenzialità è stata molto positiva. Da ciò deriveranno a breve termine progetti collaborativi che aumenteranno il peso del nostro Istituto in campo internazionale.
- **Il 10 novembre 2011** si è svolto al CRO di Aviano il Convegno “**Nodulo tiroideo: dalla diagnosi alla terapia; percorso integrato ospedale-territorio**”, inserito nell’ambito del programma di aggiornamento obbligatorio per Medici di Medicina Generale.
- **Il 18 e 19 Novembre 2011** si è svolta, presso la foresteria del Parco di San Floriano a Polcenigo, la **riunione “residenziale” del Gruppo di Ricerca Clinco-Terapeutica (GRCT)** dell’Istituto. L’incontro mirava ad un duplice intento: da un lato si proponeva di analizzare le dinamiche di gruppo e approfondirne le criticità con un’attenzione particolare agli strumenti per lavorare in gruppo, dall’altro voleva rispondere a una specifica necessità formativa sulle patologie oggetto degli studi clinici di cui il gruppo si occupa. Per la diversità dei temi trattati si è scelto di suddividere l’incontro in due mezze giornate. La prima parte dell’incontro è stata gestita dal Dr. Alessandro D’Orlando, psicoterapeuta e formatore aziendale che da diverso tempo collabora con il CRO. Nel suo intervento ha illustrato le caratteristiche, i bisogni e le regole dei gruppi, le dinamiche della comunicazione efficace e fornito spunti pratici per la gestione delle relazioni interpersonali e dello stress coinvolgendo i partecipanti in esercizi tecnici e scambi di opinioni. La seconda parte è stata, invece, dedicata all’approfondimento su temi di statistica e “target therapies”.
- **21 novembre 2011.** In occasione del 24° Convegno Annuale dell’Associazione Italiana di Colture Cellulari (ONLUS-AICC), “*Struttura, modificazioni epigenetiche e meccanismi di riparo del DNA come bersaglio per terapie innovative antitumorali*” che si è tenuto presso l’Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” di Roma, la Commissione giudicatrice, formata dai Membri del Consiglio Direttivo dell’AICC e del Comitato Scientifico del Convegno, ha assegnato il **premio per la miglior comunicazione** presentata sotto forma di poster

alla **Dr.ssa Naike Casagrande**, dottoranda presso l'Università di Padova e borsista della S.O.C. Oncologia Sperimentale 2, laboratorio *Preclinical Models and Antitumoral Drugs* (responsabile Dr.ssa D. Aldinucci), per il lavoro dal titolo "*Anticancer activity of liposomal cisplatin (lipoplatin) in cisplatin sensitive and -resistant ovarian cancer cells*". Il lavoro descrive l'attività antitumorale del farmaco Lipoplatino *in vitro* ed *in vivo* nel tumore dell'ovaio e ne dimostra l'attività anche in cellule tumorali dell'ovaio resistenti al cisplatino.

- Il **30 novembre 2011**, nella **Sala Capitolare del Senato della Repubblica** la **Dr.ssa Milena Nicoloso** della S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2 è stata premiata dalla Fondazione Lilly per avere pubblicato una delle tre migliori pubblicazioni scientifiche degli ultimi 5 anni sul tema "Nuovi biomarcatori per le patologie neoplastiche: tumori solidi". Il premio è stato conferito nell'ambito dell'iniziativa promossa dalla Fondazione intitolata "La ricerca in Italia: un'idea per il futuro" per contribuire allo sviluppo scientifico e sociale dell'Italia.

- **Dal 14 al 17 dicembre 2011** l'Istituto ha accolto il Prof. Amit Oza, Direttore del Clinical Cancer Research presso il PMH di Toronto e Co-Direttore del "Bras Family Drug Development Program" in atto al PMH. Il Prof. Oza, durante la sua visita, ha incontrato il Dr. Gustavo Baldassarre e il gruppo della Oncologia Sperimentale 2 diretta dal Prof. Alfonso Colombatti con i quali ha discusso sulle novità della ricerca traslazionale nell'ambito dei tumori ovarici. Successivamente il Prof. Oza ha incontrato il Dr. Andrea Veronesi Coordinatore del gruppo Clinical Trials Office e il Responsabile esecutivo Dr. Spazzapan (già conosciuto a Toronto durante il suo stage di 6 mesi). Con questo gruppo è stato deciso di fare uno studio comparato basato sull'esperienza dei due Istituti, italiano e canadese, sulla gestione ottimale dei protocolli clinici cercando in particolare di mettere a punto uno strumento informatico per misurare i carichi di lavoro degli operatori e data manager e per sviluppare una migliore e più funzionale metodica di procedure di gestione dei clinical trials. Il Prof. Oza ha anche tenuto una lezione magistrale durante il convegno "*Focus sulle neoplasie ginecologiche*" tenutosi nella Sala Convegni del CRO il 16 dicembre 2011.

- Il **15 dicembre 2011** il CRO di Aviano ha ospitato il convegno "**La riorganizzazione dei laboratori**" organizzato dalla Società di Medicina di Laboratorio (SIMeL).

- Il **16 dicembre 2011** si è svolto al CRO di Aviano la sesta edizione del convegno dal titolo "**Focus sulle neoplasie ginecologiche**".

- Il **22 dicembre 2011** si è svolto al CRO il Corso di formazione permanente per Medici di Medicina Generale "**Il Management diagnostico-organizzativo delle famiglie ad alto rischio genetico per carcinoma mammario ed ovarico**".

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MEDICA

Nel Dipartimento di Oncologia Medica si fa ricerca clinica nella terapia dei tumori più frequenti, in particolare modo il tumore del polmone, del capo e collo, gastroenterici e genitourinari, linfomi, 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 ed in altri tumori, allo studio dei tumori rari, alla terapia del dolore e alla qualità della vita del paziente oncologico e con AIDS, alla sindrome da stanchezza cronica e alla cancer-related fatigue. Recentemente quello che più ha caratterizzato il Dipartimento è stato lo studio dei survivors, intesi come pazienti con oltre cinque anni di storia clinica di tumore e senza malattia attiva. Per questi pazienti è stata sviluppata una clinica cosiddetta dei guariti (Oncologia Riabilitativa) con lo scopo di riprendere la propria vita dopo il tumore, un programma di riabilitazione medica e psicosociale in associazione con il servizio di PsicoOncologia diretto dalla Dott.ssa Annunziata.

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 2011, 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, terapeutiche e psicologiche.
- Diagnostica anatomico-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.
- Terapia preoperatoria del carcinoma mammario: 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, 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 Farmacologia Sperimentale e Clinica valuterà la correlazione con la farmacogenetica di queste pazienti.
- Collaborazione con l'Oncologia Medica A 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 nel 2011 al Dipartimento Senologico per l'organizzazione del Focus sul Carcinoma Mammario – IX Edizione, tenutosi poi a Ravagnacco (Udine) nel Gennaio 2012.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA CHIRURGICA

Nel corso del 2011 l'attività della Chirurgia Generale si è arricchita della collaborazione di uno specialista chirurgo esterno in regime di convenzione, che ha consentito di incrementare lo spazio dedicato al trattamento del carcinoma polmonare primitivo. Un altro specialista esterno ha consentito di iniziare un'attività di Termoablazione con radiofrequenza e/o microonde in ambito intraoperatorio.

La chirurgia Senologica ha consolidato la già ampia esperienza nell'utilizzo delle più moderne metodiche diagnostiche e terapeutiche nel trattamento del carcinoma mammario. La disponibilità di una diagnosi immediata del linfonodo sentinella, grazie alla particolare metodica messa a punto dall'Anatomia Patologica dell'Istituto, associata alla disponibilità in sede dell'apparecchiatura dedicata per la Radioterapia Intraoperatoria, ha consentito di trattare le pazienti in maniera completa in un'unica seduta operatoria, riducendo significativamente la necessità di accessi multipli in sala operatoria, e di una lunga radioterapia esterna post-operatoria.

La Chirurgia Ginecologica ha incrementato da un lato l'utilizzo della laparoscopia operativa nel trattamento mirato miniminvasivo delle lesioni preneoplastiche o borderline ovariche e nella stadiazione e trattamento chirurgico di tumori endometriali e cervicali in fase iniziali, e dall'altro ha visto crescere il numero di casi afferenti da tutta Italia di tumori maligni ovarici in fase avanzata e delle recidive, casi in cui, se responsivi alla chemioterapia, viene eseguita una chirurgia aggressiva, con frequenti resezioni viscerali, ed eventuale Chemioipertermia intraperitoneale.

La Gastroenterologia Oncologica ha ampliato lo spettro delle indagini strumentali disponibili per l'accurata diagnostica precoce, la stadiazione pre- e post-trattamento delle varie tipologie di neoplasie trattate. Ha inoltre messo a punto una metodica standardizzata per l'esecuzione di prelievi biotici che consentano una quantità di materiale adeguato all'esecuzione delle molteplici indagini immunoistochimiche, di proteomica e fosfoproteomica necessarie per l'esecuzione di trattamenti "personalizzati".

Il personale della S.O.C. di Anestesia e Rianimazione ha dovuto far fronte, con successo, al grande incremento di numero e varietà delle prestazioni in cui è richiesta l'assistenza anestesologica, mantenendo alto il livello di cura nelle sale operatorie e in Rianimazione. Ha inoltre ridotto i tempi di attesa per il posizionamento dei Port_a_cath per la chemioterapia sistemica, ed incrementato il numero di prestazioni dedicate alla nutrizione nel malato oncologico, integrandosi pienamente con i servizi domiciliari del territorio.

La S.O.S. di terapia del dolore ha svolto con la consueta alta qualità l'attività di assistenza per i pazienti ricoverati. Nel corso del 2011 ha ulteriormente implementato l'assistenza domiciliare di cure palliative e terapia del dolore, avviando una procedura per il posizionamento in hospice e a domicilio degli accessi venosi periferici eco guidati, stimolando il coinvolgimento attivo dei medici di medicina generale dei pazienti e dei responsabili del distretto sanitario nella gestione dei casi complessi.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA RADIOTERAPICA E DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Tra gli eventi più significativi per il Dipartimento nel corso del 2011 va segnalata l'attivazione clinica, a fine gennaio 2011, dell'ultimo linac entrato a far parte del parco macchine dell'Oncologia Radioterapica: si tratta di Trilogy, un acceleratore lineare dual-energy in grado di realizzare, in aggiunta alla 3DCRT e alla IMRT tradizionale, anche una nuova tecnica di irradiazione, detta RapidArc, coniugandola con una tecnologia IGRT in grado di acquisire immagini di tipo tomografico, radiografico e anche fluoroscopico, grazie ad un sistema integrato di imaging detto OBI (On Board Imaging).

La tecnica RapidArc permette di realizzare trattamenti IMRT anche semplicemente con una singola rotazione del gantry, variando contemporaneamente la velocità di rotazione di quest'ultimo, l'apertura del fascio con il movimento delle lamelle del MLC e il dose-rate.

Il sistema di IGRT, in particolare la Cone Beam CT (CBCT) in congiunzione con l'imaging digitale ad alta definizione e il lettino porta-paziente robotizzato, permette il controllo del set-up e del moto d'organo prima di ogni seduta di trattamento e, quindi, maggior precisione nella somministrazione della dose.

In riferimento al paziente la precisione nel colpire il bersaglio si traduce nella possibilità di innalzare selettivamente la dose al tumore risparmiando il tessuto sano limitrofo, cioè in una accresciuta efficacia della terapia grazie al maggior controllo locale della malattia e alla riduzione di complicanze.

In riferimento alle finalità di ricerca cui l'Istituto è deputato, una accresciuta precisione balistica nell'erogazione della dose permette di studiare e validare nuovi protocolli clinici di trattamento in grado di coniugare l'efficienza del sistema (trattamenti ipofrazionati) con l'efficacia del singolo trattamento (TCP/NTCP).

Nell'ottobre 2011 è inoltre stata inaugurata la nuova simuTAC 4D Aquilion LB. L'apparecchiatura è stata donata dal Club Amici del CRO ed ha sostituito la vecchia CT che, in origine, era in dotazione alla S.O.C. di Radiologia.

Caratterizzata da una larga apertura del gantry, Aquilion consente una enorme flessibilità nel posizionamento dei pazienti e nell'acquisizione dei dati anatomici esattamente nella posizione di trattamento, sistemi di contenimento e di immobilizzazione inclusi.

La macchina include anche la possibilità di realizzare il gating respiratorio ai fini di una corretta pianificazione radioterapica e di una avanzata gestione del moto d'organo.

Sono da segnalare tre importanti momenti di formazione e aggiornamento che hanno avuto luogo a pochi mesi di distanza l'uno dall'altro:

- in maggio, il convegno "Carcinoma del retto. Approccio multidisciplinare, terapie integrate" ha fornito un aggiornamento di elevato valore culturale-scientifico nell'ambito del trattamento del carcinoma del retto localmente avanzato e nella malattia metastatica e ha messo a confronto le esperienze di gruppi multidisciplinari dei vari Ospedali, Università e IRCCS del Triveneto
- in giugno, si è svolto presso l'Istituto il corso itinerante "La radioterapia nel carcinoma gastrico: indicazioni e criteri guida di trattamento". Nato sotto l'egida dell'AIRO e per un crescente interesse sull'impiego della radioterapia in questa nuova area di applicazione, il corso ha fatto il punto sulle principali evidenze diagnostiche e terapeutiche da utilizzare come riferimento nella cura dei pazienti e ha consolidato la consapevolezza della multidisciplinarietà come strumento indispensabile sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista economico
- in novembre, il corso "Nodulo tiroideo: dalla diagnosi alla terapia; percorso integrato Ospedale-Territorio" è stato organizzato nell'ambito del programma di aggiornamento obbligatorio per i Medici di Medicina Generale con lo scopo di favorire l'interattività e la sinergia di intervento tra questi ultimi e gli specialisti ospedalieri.

Va infine segnalato il tirocinio formativo di sei mesi effettuato presso la S.O.C. di Fisica Sanitaria da una giovane dottoressa, laureata in fisica e già operante presso il Mother Theresa Hospital di Tirana. Il tirocinio, iniziato nel 2010, era compreso nell'ambito di "IAEA Fellowship Programme in Italy" con lo scopo di far acquisire all'interessata specifiche competenze nell'ambito della fisica applicata alla Radioterapia.

Altra gradita ospite della Fisica Sanitaria è stata una studentessa brasiliana, specializzanda in Fisica Sanitaria, che ha effettuato uno stage di 4 mesi per consolidare in ambito lavorativo le proprie conoscenze e contemporaneamente arricchire il proprio curriculum formativo.

In entrambe le occasioni l'esperienza è stata estremamente positiva sia per i frequentatori sia per i fisici strutturati: i primi hanno avuto un'importante opportunità di formazione, i secondi hanno potuto beneficiare, nello svolgimento dell'attività quotidiana, di aiuto operativo e contributo intellettuale.

DIPARTIMENTO DEI LABORATORI DIAGNOSTICI E PER LE TERAPIE CELLULARI

Il 3 e 4 febbraio 2011 si è riunito al CRO di Aviano per la quarta volta consecutiva il gruppo di lavoro "Brainstorming sulla leucemia linfatica cronica e dintorni" che coinvolge ricercatori esperti provenienti dai più importanti centri di ricerca nazionali. Sono state affrontate tematiche cliniche, di ricerca applicata, o di base con il fine ultimo di pianificare un'attività sinergica e ottimale per la comprensione dei fenomeni che sono alla base dello sviluppo della malattia.

Il 12 aprile 2011 il CRO ha ospitato il Convegno "Lo health technology assessment (HTA): dalla teoria alla pratica" che la Federazione Italiana Tecnici di Laboratorio Biomedico ha organizzato con lo scopo di far approfondire il tema dello health technology assessment contestualizzandolo nelle realtà laboratoristiche affinché si capisca l'importanza della condivisione e delle scelte basate sull'evidenza come strumento di crescita

professionale e, soprattutto, di un utilizzo più oculato delle risorse, avendo come fine principale la salute del cittadino. È stata mantenuta la pre-certificazione di conformità alle Direttive Europee 2004/23/CE, 2006/17/CE e 2006/86/CE e alla normativa nazionale in materia di attività trasfusionali che il Centro Nazionale Trapianti e il Centro Nazionale Sangue in collaborazione con il GITMO, il JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT EBMT) e la SIMTI ha rilasciato nel 2007.

È stata confermata nell'ottobre 2011 la Certificazione ISO 9001 relativa ai percorsi di qualità e sicurezza delle prestazioni erogate nell'ambito dei Laboratori.

I ricercatori del Dipartimento hanno partecipato a numerose serate scientifiche-divulgative rivolte ai donatori di sangue e midollo osseo e più in generale alla popolazione della Provincia di Pordenone e Province limitrofe.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MOLECOLARE E DI RICERCA TRASLAZIONALE

Nel 2011, la S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica si è trasferita nei nuovi spazi situati al IV dente di pettine dove ha potuto riorganizzare le proprie attività di ricerca. Tra queste, di particolare interesse è stata la nuova linea di ricerca sulla Nano-medicina per il rilascio mirato dei farmaci antineoplastici, la creazione di nanodispositivi diagnostici per la ricerca di biomarcatori, e di nanodispositivi adatti a misurare in tempo reale l'assorbimento dei farmaci nei pazienti oncologici (Point of Care). Questa nuova attività di ricerca è stata finanziata dall'AIRC con un progetto dal titolo "Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools", che vede la partecipazione di 14 Istituzioni e più di 100 ricercatori coinvolti. Inoltre, essa ha ricevuto un riconoscimento regionale nell'ambito di un progetto finalizzato allo sviluppo di tecnologie per la veicolazione di farmaci antitumorali attraverso sistemi innovativi coperti da proprietà brevettuale ("*nanotubi di carbonio*"). Per l'implementazione di tali sistemi, sono stati sviluppati tests in vitro volti a definire l'attività citotossica e di trasporto transmembrana dei coniugati per il superamento della farmacoresistenza alle antracicline. Il DOMERT si è quindi arricchito, nel 2011, di una nuova disciplina, la nano medicina, cioè l'applicazione delle nanotecnologie alla medicina, una delle vie più stimolanti e promettenti della ricerca biomedica. Il progetto ha come scopo finale lo sviluppo di moderni dispositivi medici per una diagnosi più semplice e precisa in ambito oncologico con valenza applicativa di ricerca traslazionale. Il suo sviluppo può avere importanti ricadute non solo nella lotta contro le malattie neoplastiche, ma anche nel settore economico/produttivo per l'industria biomedica del territorio.

La S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica ha aggiornato una pubblicazione divulgativa "*Itumori in Friuli Venezia Giulia – Conoscere per Prevenire*" sotto forma di opuscolo. Portare nel proprio territorio le conoscenze più aggiornate per prevenire le malattie neoplastiche, per anticipare la diagnosi a stadi di malattia curabili e offrire ai malati le terapie più efficienti ed efficaci sono gli elementi che caratterizzano la vocazione territoriale dell'IRCCS CRO di Aviano. La pubblicazione descrive, con semplicità, le moderne conoscenze sulle cause delle malattie neoplastiche per aiutare i cittadini a compiere scelte consapevoli orientate ad aumentare la qualità della vita e la conservazione della salute.

Presso i laboratori della S.O.C. Oncologia Sperimentale 1, è stato installato, nel mese di dicembre 2011, un nuovo strumento di sequenziamento massivo parallelo "*deep sequencing*". Questa apparecchiatura ad alto contenuto tecnologico contribuirà a supportare le ricerche di oncogenetica ed oncogenomica che sono coordinate da questa S.O.C. del DOMERT.

ATTIVITÀ DELLA
DIREZIONE SCIENTIFICA

ATTIVITÀ GENERALE

Direttore Scientifico: Dr. Paolo De Paoli



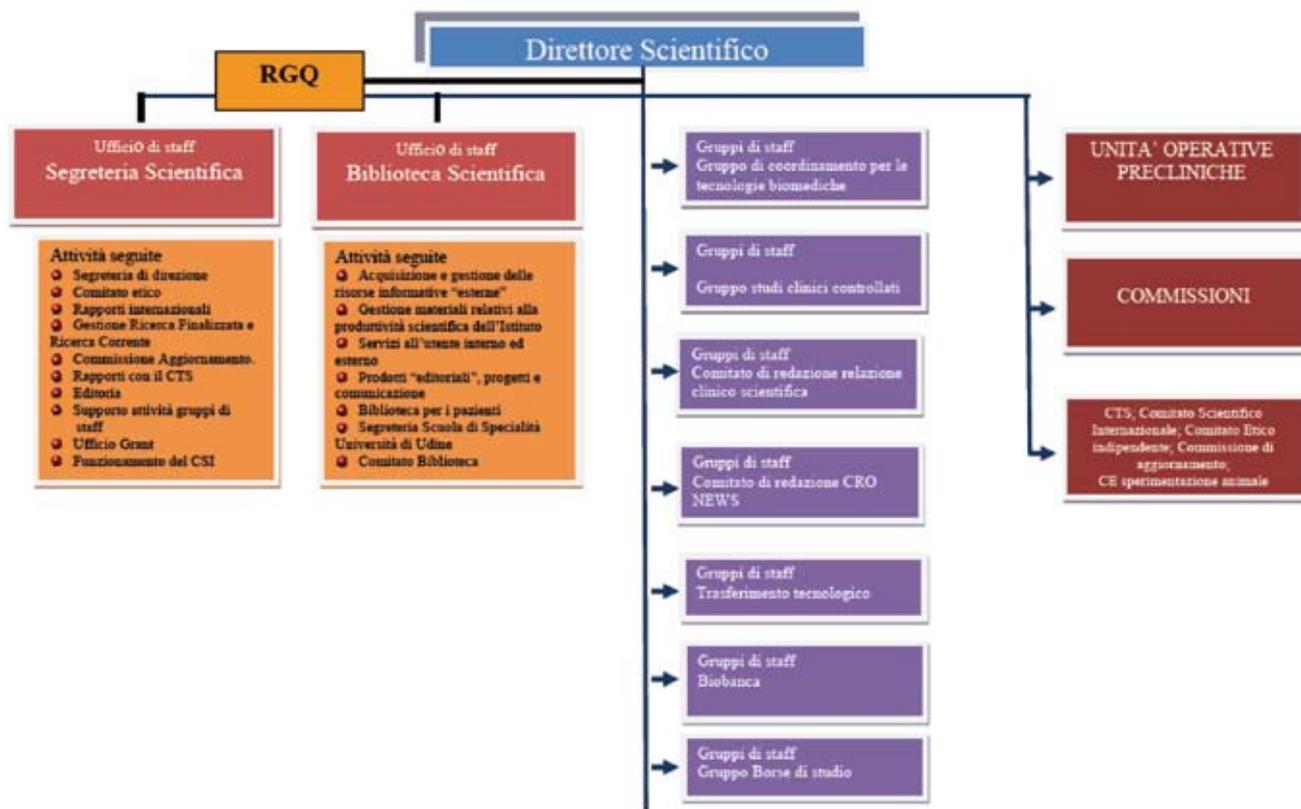
tel.: 0434 659282
e-mail: dirscienti@cro.it

Personale della Segreteria Scientifica:

Collaboratore Amministrativo: Dr. E. Mestroni,
Dr.ssa L. Vuerich
Assistente Amministrativo: Sig.ra S. Fort,
Dr.ssa F. Lollo
Assistente Amministrativo linguista: Sig.ra M.E. Gislon
Operatore Tecnico per la Ricerca: Sig.ra P. Bandiziol

Dirigente Amministrativo Bibliotecario: Dr.ssa I. Truccolo

ARTICOLAZIONE DELLE STRUTTURE ORGANIZZATIVE DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA



Il 14 ottobre 2011 è stata confermata la certificazione UNI EN ISO 9001 della Direzione Scientifica del CRO di Aviano per “l’attività di programmazione e gestione della ricerca corrente, ricerca finalizzata, trasferimento tecnologico e relazioni con i ricercatori; gestione della letteratura scientifica e delle informazioni al paziente”.

Il percorso di certificazione ha coinvolto tutto il Personale della Segreteria Scientifica e della Biblioteca Scientifica con incontri periodici, per la stesura delle procedure e istruzioni operative e per tutte le attività collegate al percorso di certificazione.



CAMPAGNA “CINQUE PER MILLE”

CHE COS'È IL 5 PER MILLE?



Il 5 per Mille è la quota di Irpef che ogni contribuente ha la facoltà di destinare liberamente, **SENZA ALCUN COSTO O AGGRAVIO FISCALE**, a Istituti o Enti che svolgono attività di ricerca scientifica e sanitaria, come il CRO di Aviano, o ad Associazioni no-profit che svolgono attività socialmente utili, introdotta per la prima volta a partire dalla dichiarazione dei redditi del 2006 (redditi 2005). Le quote introitate dall’Agenzia delle Entrate, vengono successivamente erogate agli enti ai quali i cittadini le hanno destinate.

PERCHÈ DESTINARE IL 5 PER MILLE AL CRO?

Il CRO è un IRCCS ossia un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico che è integrato nel Servizio Sanitario del Friuli Venezia Giulia e, nella rete ospedaliera dell’eccellenza, persegue le finalità della cura e dell’innovazione. Al CRO, da oltre 25 anni, si svolgono attività di alta qualità per le malattie tumorali e si pubblicano i risultati delle sperimentazioni terapeutiche e della ricerca clinica. Abbiamo però sempre visto il malato, non solo la sua malattia, e del malato vediamo anche coloro che gli stanno vicini in modo che cura e umanizzazione vadano di pari passo e siano orientate alla persona e non solo alla malattia. Inoltre, il CRO è da sempre impegnato nella valorizzazione dei giovani. Infatti al CRO stanno crescendo molti giovani laureati che portano intelligenze ed impegno. È importante che i loro talenti possano rimanere e fruttare da noi. Ciò sarà possibile incrementando l’attività di ricerca, non solo attraverso crescenti interazioni con il mondo scientifico ed imprenditoriale, ma anche attraverso programmi e contratti di ricerca, incrementabili e con concrete prospettive, se sostenuti dalla partecipazione delle nostre Genti.

Per questo è importante la scelta di devolvere il “5 per mille” alla ricerca oncologica che è destinata alla cura e al miglioramento della salute individuale e della collettività. È la ricerca che cura.

COME SI PUÒ DESTINARE IL 5 PER MILLE AL CRO?

Per destinare al CRO il 5 per mille, il contribuente dovrà inserire nello spazio “FINANZIAMENTO DELLA RICERCA SANITARIA” il Codice Fiscale del CRO e firmare nel riquadro corrispondente.

Centro di Riferimento Oncologico di Aviano
IRCCS - Istituto Nazionale Tumori



Centro di Riferimento Oncologico
Via Franco Galini, 2 - 33081 Aviano (Pn)
Tel. 0434 652111 Fax 0434 652152
E-mail: cro@aviano.cro.it
www.cro.it

5^{PER} MILLE AL CRO

Sostieni la ricerca scientifica al Centro di Riferimento Oncologico destinando il 5 x1000, nella prossima dichiarazione dei redditi

Inserisci il Codice Fiscale del CRO nello spazio relativo al **"FINANZIAMENTO DELLA RICERCA SANITARIA"** e firma il riquadro corrispondente

C.F. CRO AVIANO
00623340932





SOSTIENI LA RICERCA CHE CURA

COME DESTINARE IL 5 x1000 AL CRO

Per destinare al CRO il 5x1000, il contribuente dovrà inserire nell'apposito spazio della dichiarazione dei redditi denominato

"FINANZIAMENTO DELLA RICERCA SANITARIA"

il **Codice Fiscale (C.F.)** del CRO di Aviano **00623340932** e **FIRMARE**

SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

<p style="font-size: 8px;"><i>Scoperta del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale e delle associazioni e fondazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, c. 1, lett a), del D.Lgs. n. 460 del 1997</i></p> <p>FIRMA: _____</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale): _____</p> <p style="text-align: center;">Finanziamento della ricerca sanitaria</p>	<p style="font-size: 8px;"><i>Finanziamento della ricerca scientifica e della università</i></p> <p>FIRMA: _____</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale): _____</p>
<p>FIRMA: _____</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale): _____</p>	<p style="font-size: 8px;"><i>Scoperta delle attività sociali svolte dal comune di residenza</i></p> <p>FIRMA: _____</p>
<p style="font-size: 8px;"><i>Scoperta alle associazioni sportive dilettantistiche riconosciute ai fini sportivi dal CONI o norme di legge</i></p> <p>FIRMA: _____</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale): _____</p>	

FIRMA →

C.F. CRO →

A scopo esplicativo viene di seguito riportato un esempio di compilazione del Modello 730 – 1:

COSA È STATO REALIZZATO CON LA QUOTA 5 PER MILLE

I fondi destinati dai cittadini, mediante il 5x1000, per la ricerca al CRO, hanno permesso di elaborare un impegnativo Programma di utilizzo a sostegno di attività di ricerca innovative che abbiano anche ricaduta diretta sul paziente, che si può riassumere come segue:

- **Aggiornamento tecnologico.** Una parte del finanziamento verrà utilizzato per l'acquisizione di moderne apparecchiature innovative, ad alto impatto tecnologico, necessarie alla gestione delle Core Facilities quali la BioBanca di Istituto, la Citofluorimetria avanzata, la Patologia molecolare, il Clinical Trial Office e lo Stabulario;
- **Progetti di ricerca traslazionale** di durata biennale "Dal Laboratorio al letto del paziente" che hanno cioè lo scopo di trasferire i risultati della ricerca scientifica alla diagnosi e cura dei tumori. I progetti presentati da diversi ricercatori riguardano i linfomi, i tumori della mammella, dell'ovaio, della testa e collo, i sarcomi, i tumori gastrointestinali, i tumori legati ad agenti infettivi e i tumori nell'anziano. I progetti sono stati valutati e selezionati da esperti internazionali che hanno giudicato meritevoli i seguenti due progetti: "The biological and clinical challenge of ovarian serous carcinoma: markers of disease progression and drug resistance for patients stratification" Ricercatori responsabili Colombatti/Campagnutta; e "Response and toxicity predictive biomarkers to be translated into personalised treatment of patients with colorectal and stomach cancer" Responsabili Toffoli/De Marchi.
- Prosecuzione del programma di **ricerca nell'ambito delle terapie cellulari**, già avviato con i fondi 5x1000 dell'anno precedente, e potenziamento dell'attività di trapianto delle cellule staminali, delle bioimmunoterapie dei tumori;
- **Programma di attrazione di giovani ricercatori e scambio di ricercatori con centri di ricerca stranieri.** Già avviato con i fondi 5x1000 dell'anno precedente, offre contratti di ricerca a giovani qualificati e promettenti che possano dare il loro contributo nell'ambito della ricerca traslazionale, potenziando settori innovativi e collaborazioni con i centri di ricerca internazionali. Il primo bando di concorso avviato nel 2009, si è concluso con soddisfazione con l'assegnazione del primo contratto alla vincitrice della selezione, Dr.ssa Milena S. Nicoloso, che arriva dal prestigioso Istituto di ricerca americano M.D. Anderson Cancer Center di Houston, Texas;
- Sostegno all'**innovazione e trasferimento tecnologico.** Con questo programma si intende implementare il processo in base al quale i risultati ottenuti con la ricerca in Istituto vengono trasferiti in ambito industriale tramite brevetti e spin-off. Inoltre, si punta a sviluppare il settore delle sperimentazioni cliniche di Fase I.
- Progetto "**Patient Education**". Questo è un progetto molto importante che mira a diffondere, rafforzare e potenziare tutte le attività utili a informare correttamente i pazienti sui percorsi di cura e sulle patologie oncologiche utilizzando tutti i mezzi a disposizione. Implementare l'informazione e migliorare i percorsi di cura significa avere utenti più consapevoli e orientati, migliora il rapporto con l'Istituzione e gli operatori, facilita l'utilizzo delle strutture e migliora la qualità delle prestazioni offerte.

FINANZIAMENTI OTTENUTI PER PROGETTI DI RICERCA FINALIZZATA

1) Contributi pubblici italiani	2008	2009	2010	2011
- Ministero della Salute (Ric.Corrente)	5.949.123	4.594.068	4.500.000	4.494.591
- Ricerca Finalizzata (bilanciamento)	1.922.753	2.893.433	3.174.778	3.561.305
2) Contributi pubblici stranieri				
- CEE	0	0	0	774.600

3) Altre attività produttive

- Sperimentazioni	243.954	467.956	580.489	460.116
-------------------	---------	---------	---------	---------

Fonte: Conti economici e atti deliberativi di accettazione e introito

FINANZIAMENTO RICERCA CORRENTE

Anno 2007		6.242.439
Quota integrativa finalizzata alle linee di ricerca 2007 – erogata nel 2008 [vedi ricerca finalizzata]	328.770	
Anno 2009		4.594.068
Anno 2010		4.500.000
Anno 2011		4.494.591

FINANZIAMENTO RICERCA FINALIZZATA

Finanziamenti accettati dal CRO - Anni 2009-2010-2011, suddivisi per soggetto erogatore (*).

ente erogatore	2009	2010	2011
CEE			774.600,00
AIL	31.394,37	31.394,37	34.000,00
AIRC	509.500,00	978.900,00	1.343.550,00
FSN	246.000,00	613.840,00	1.001.250,00
Interreg SPF Italia-Austria		30.000,00	
ISS	159.670,00	205.000,00	91.666,00
LILT	30.000,00		
FIRB-MIUR			315.110,00
Fondazioni/Altro (1)	478.018,18	185.730,65	307.000,00
Oblazioni	419.789,86	500.019,52	471.266,85
Regione	349.151,62	548.910,53	390.000,00
TOTALE	2.223.524,03	3.093.795,07	4.728.442,85
5 ‰ (**)	3.408.448,53	3.068.294,12	2.592.932,57
Sperimentazione	262.315,47	146.620,87	30.432,19

(*) Finanziamenti accettati al mese di dicembre 2012

(**) quota del 5x1000 riportata nell'anno in cui è stata introitata.

(1) Asi, Esa, INT, Fondazione CRUP, Fondazione per la Vita, Fondazione Beneficentia Stiftung, Compagnia di San Paolo

ATTIVITÀ SVOLTE IN COLLABORAZIONE CON LA FONDAZIONE CASSA DI RISPARMIO DI UDINE E PORDENONE (FCRUP)

La Fondazione CRUP supporta il Centro di Riferimento Oncologico in molteplici forme:

- Attraverso la elargizione di somme per l'acquisto di strumenti/apparecchiature (Pet, Acceleratore lineare, Mammografo digitale, Radiostereotassi, solo per citare alcune tra le dotazioni acquistate);
- Co-finanziamento del Fondo per lo sviluppo del Programma Princess Margaret-Comunità Friulano-Ca-

nadese per l'Interscambio Accademico per la Ricerca sul Cancro (vedi apposita sezione).

- Finanziamento di progetti di ricerca. Nel 2011 sono proseguiti i seguenti progetti di ricerca:

Titolo	Ricercatore responsabile	Finanziamento
Sviluppo di nuovi vaccini antitumore per la terapia dei linfomi	R. Dolcetti	25.000,00
Tumori legati all'Human Herpesvirus 8	R. Tedeschi	25.000,00
Registro dei Tumori ereditari del colon-retto	M. Fornasarig	15.000,00
Aggiornamento del sito web dell'Istituto finalizzato al miglioramento della comunicazione con pazienti in tema di ricerca oncologica	Direttore Scientifico	15.000,00

PRODUZIONE SCIENTIFICA DELL'ULTIMO TRIENNIO

Linea	2009			2010			2011		
	N	IF grezzo	IF norm	N	IF grezzo	IF norm	N	IF grezzo	IF norm
1	22	70.827	73.50	19	95.306	91.30	27	143.846	148
2	49	188.430	174.30	38	127.137	161.60	39	166.036	150.10
3	24	141.359	137.20	30	138.362	122.40	23	108.102	98.40
4	79	399.959	255.50	85	379.44	316.50	104	305.796	288.80
5	26	156.514	67.30	26	81.916	91.80	20	64.352	69.50
Totale	200	957.089	707.80	198	822.161	783.60	213	788.132	754.80

RISULTATI RILEVANTI DELLA RICERCA CORRENTE

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>
----------------	---

Durante il 2011 hanno avuto continuità gli studi di caratterizzazione genetica e biologico-molecolare dei tumori che costituiscono il focus degli studi condotti nell'ambito della Linea 1. In particolare, le ricerche condotte nel corso del 2011 dalle S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1 e 2 hanno consentito di identificare nuove anomalie genetiche associate allo sviluppo di forme tumorali sporadiche ed ereditarie e di far luce su nuovi meccanismi responsabili dell'aggressività tumorale. Questi studi sono stati oggetto di importanti pubblicazioni scientifiche.

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

Zucchetto e Serraino hanno coordinato una indagine nazionale sull'impatto dei programmi di screening cer-

vico-vaginale organizzato (Pap-test) sull'incidenza del carcinoma invasivo della cervice uterina (CIC) in aree coperte da registri tumori di popolazione. Dall'analisi di 3238 donne con CIC, di età 25-65 anni, residenti in aree dove erano attivi i programmi di screening, sono emerse due principali criticità dei programmi stessi: i) circa un quinto delle donne italiane con CIC non vengono raggiunte dal programma nonostante siano residenti in aree coperte da tale attività di screening; ii) in circa un quarto delle donne sottoposte a screening il risultato del Pap-test precedente la diagnosi di CIC era negativo.

Dal Maso e colleghi hanno utilizzato i dati aggiornati dei Registri Tumori Italiani per descrivere, in Italia, l'andamento dei tumori della tiroide tra il 1991 e il 2005. È stato evidenziato un deciso aumento di nuovi casi che ha coinvolto tutte le classi di età, con un picco nella fascia 45 – 49 anni per le donne e 65 – 69 anni per gli uomini. L'aumento ha interessato per lo più i tumori papillari (quelli a migliore prognosi) e i risultati hanno escluso un ruolo per l'eventuale esposizione alle radiazioni post-Chernobyl. Al contrario, lo studio ha messo a fuoco il forte legame tra l'aumento dei tumori alla tiroide e la crescente attenzione diagnostica per queste neoplasie. Dov'è cresciuta l'attenzione per la diagnosi precoce dei tumori della tiroide tramite ecografie l'aumento è stato, infatti, più rilevante.

Il ruolo del fumo e dell'alcol sull'insorgenza dei tumori del rinofaringe è stato investigato da **Talamini e Po-lesel**. Attraverso uno studio caso-controllo è stato stimato che la combinazione di fumo di tabacco e consumo di alcol sia responsabile del 57% dei carcinomi differenziati del rinofaringe e del 14% dei carcinomi indifferenziati.

I risultati di 13 anni di registrazione del cancro in Friuli Venezia Giulia sono stati schematizzati in un atlante da **Birri, Bidoli e colleghi**. Negli uomini del Friuli Venezia Giulia i tumori sono diminuiti, in media, dello 0.3% per anno mentre nelle donne essi sono aumentati dello 0.8% per anno. L'analisi dei dati del registro tumori ha permesso, inoltre, di documentare un costante aumento, negli anni, dei tassi di sopravvivenza dopo 5 anni dalla diagnosi del tumore.

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

La linea 3 nel corso del 2010 ha proseguito la sua attività di ricerca clinica e di base con particolare attenzione a quegli aspetti della ricerca traslazionale che possano migliorare le conoscenze sia sull'eziopatogenesi delle patologie linfoproliferative che su nuovi modelli di cura.

Questo è possibile grazie alla buona integrazione esistente all'interno dell'istituto tra le varie figure professionali che afferiscono a tale linea e grazie a sempre più numerose collaborazioni nazionali ed internazionali.

Ciò ha portato alla possibilità di coordinare gruppi cooperativi e commissioni di lavoro che hanno permesso di sviluppare alcuni aspetti peculiari che da sempre rappresentano un punto di forza dell'istituto (linfoproliferazioni e virus, linfomi nell'anziano e nei soggetti con infezione da HIV, leucemia linfatica cronica, sviluppo di nuove metodologie diagnostiche e di inquadramento nosologico).

Nascono così diverse pubblicazioni di ottimo livello di cui per ovvi motivi di spazio ne riportiamo quattro che riteniamo rappresentative dell'intero lavoro svolto.

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

Nel corso del 2011 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 2011 è indicativa dell'ampia attività svolta nel contesto della Linea 4, sia per la sua consistenza numerica e qualitativa che per il contributo di tutte le componenti precliniche e cliniche coinvolte, a testimonianza di un impegno scientifico sempre più generalizzato.

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. 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), con l'obiettivo di 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. I tumori, sia diagnostici che non diagnostici per AIDS, rappresentano oggi una delle principali cause di morte per il soggetto con infezione da HIV. L'aumento della sopravvivenza delle persone infette da HIV trattate con terapia antiretrovirale altamente efficace ("Highly Active Antiretroviral Therapy", HAART), il loro progressivo invecchiamento, il frequente abuso di noti carcinogeni ambientali (fumo di tabacco e/o abuso di alcool) e l'elevata associazione di HIV con altri virus oncogeni hanno ampliato lo spettro dei tumori dell'era HAART. I nostri studi confermano l'eccesso di rischio per tumori non diagnostici per AIDS (NADCs) anche in Italia, quali il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali associati ad HPV, il cancro del polmone, l'epatocarcinoma e i carcinomi cutanei non-melanoma. L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori, compresi i NADCs, con un aumento della loro aggressività biologica e della mortalità che correla con l'entità del deficit immunitario stesso. La disponibilità dell'HAART ha reso razionale la sua associazione con la terapia antitumorale ed i nostri studi hanno evidenziato che l'HAART migliora la risposta alla terapia antitumorale, la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia. Tuttavia sono emerse una serie di nuove problematiche legate alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra le due classi di farmaci, che rendono necessarie la stesura di linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia ed HAART. Le nuove acquisizioni ottenute grazie agli studi clinici attivati nell'ambito di questa linea di ricerca hanno un'elevata potenzialità di essere concretamente trasferite nella pratica clinica.

La presente linea di ricerca ha inoltre approfondito gli aspetti patogenetici, diagnostici e terapeutici relativi ai tumori associati ad infezioni da Herpesvirus, principalmente EBV e HHV-8. Un'attenzione particolare è stata data agli studi pluridisciplinari sul carcinoma indifferenziato del nasofaringe associato ad EBV che hanno consentito di identificare nuovi bersagli di potenziale rilevanza terapeutica, quali l'oncoproteina virale BARF1. Infine, l'attività di ricerca ha continuato ad intraprendere 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.

SEMINARI INTERNAZIONALI

Relatore	Titolo e data
Prof. Rosario Rizzuto Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali, Università di Padova	<i>Mitocondri, calico e morte cellulare per apoptosi e autofagia, 27 gennaio 2011</i>
Prof. Giacinto Scoles Emeritus Professor of Biophysics at SISSA, Trieste Donner Professor of Science Emeritus, Princeton University and Distinguished Professor of Biology at Temple U. in Philadelphia PA USA	<i>Introduzione alle nanotecnologie mediche e loro possibili applicazioni alla medicina clinica, 2 febbraio 2011</i> 
Prof. Francesco Tedesco Cattedra di Immunologia Università di Trieste	<i>Ruolo del complemento nel controllo dello svi- luppo tumorale, 4 febbraio 2011</i> 
Dr.ssa Simona Greco TA leader Oncology Haematology - Amgen Dr.ssa Ilaria Della Mura Senior Manager Development Operation - Amgen	<i>Pipeline AMGEN: dalla ricerca biotech allo svi- luppo clinico, 14 febbraio 2011</i>

<p>Prof. Eitan Friedman M.D. Ph.D. Head the Susanne Levy Gertner Oncogenetics Unit, The Gertner Institute of Human Genetics, Chaim Sheba Medical Center, Israel. Professor of Medicine, the Department of Internal Medicine, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel.</p> <p>Prof Shimon Slavin M.D. Professor of Medicine Scientific & Medical Director The International Center for Cell Therapy & Cancer Immunotherapy (CTCI) Weizman Center, Israel.</p>	<p><i>Oncogenetic Program at Sheba Medical Centre</i></p> <p><i>Research activity ongoing at International Center for Cell Therapy & Cancer Immunotherapy (CTCI)</i></p> <p>29 marzo 2011</p>
<p>Prof. Giannino Del Sal LNCIB - Area Science Park e Dipartimento Scienze della Vita Universita di Trieste</p>	<p><i>Regulation and dysregulation of the p53 network and its role in breast cancer, 31 maggio 2011</i></p>
<p>James A. McCubrey, PhD. Distinguished Professor of Microbiology & Immunology Brody School of Medicine at East Carolina University Greenville</p>	<p><i>Targeting cancer stem cells- the NGAL:MMP9 connection, 8 giugno 2011</i></p> 
<p>Prof.ssa Paola Dal Cin Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School Center for Advanced Molecular Diagnosis Department of Pathology at the Brigham and Women's Hospital Boston, USA</p>	<p><i>The importance of (cyto)genetics in the diagnosis and management of sarcomas, 8 settembre 2011</i></p>
<p>Prof. Malcolm Moore Dept. of Medicine and Pharmacology University of Toronto, Canada Dept. of Oncology and Haematology, PMH-Toronto, Canada</p>	<p><i>Bringing personalized care to pancreatic cancer, 9 novembre 2011</i></p> 

<p>Prof. Igor Jurisica Chair in Integrative Cancer Informatics University of Toronto, Ontario Cancer Institute, PMH Toronto</p>	<p><i>Network-based identification and systematic characterization of prognostic signatures</i>, 16 novembre 2011</p> 
---	--

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.

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 82 progetti, sono elencate di seguito:

LINEA 1

TRASFORMAZIONE E PROGRESSIONE NEOPLASTICA: DALLA DEFINIZIONE DEI MECCANISMI MOLECOLARI E CELLULARI ALL'IDENTIFICAZIONE DI NUOVI BERSAGLI TERAPEUTICI

Responsabili di Linea: Alfonso Colombatti, Roberta Maestro

	Titolo progetto	Referente
1	Caratterizzazione biologica e molecolare delle Cancer Stem/Initiating Cells	Santarosa Manuela
2	Genetica e genomica dei tumori rari	Modena Piergiorgio
3	Apoptosi, senescenza e transizione epitelio-mesenchimale nel processo di trasformazione e progressione neoplastica: verso l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici	Piccinin Sara
4	Oncogenetica ed oncogenomica funzionale: un approccio traslazionale	Maestro Roberta
5	Tumori ereditari: marcatori molecolari e significato diagnostico e prognostico	Viel Alessandra
6	Meccanismi di risposta e resistenza ad inibitori di molecole coinvolte nella trasduzione del segnale: i GIST quale modello di approcci di tipo molecolare mirato	Gasparotto Daniela
7	Epigenetica dei tumori solidi: identificazione di nuovi marcatori prognostici e target immunoterapeutici	Sigalotti Luca
8	Meccanismi di controllo della crescita cellulare: dagli studi in vitro ai modelli animali	Baldassarre Gustavo
9	Valutazione preclinica di nuove molecole ad attività antitumorale e del meccanismo d'azione di farmaci coinvolti nel cross-talk cellula tumorale-Mesenchymal Stem Cells	Aldinucci Donatella
10	Linfangiogenesi e disseminazione tumorale per via linfatica	Spessotto Paola
11	Ruolo di componenti del microambiente nell'angiogenesi tumorale	Mongiat Maurizio
12	Le vie di segnalazione intracellulari nel controllo della motilità, invasione e meta statizzazione	Belletti Barbara
13	Generazione di modelli murini transgenici	Doliana Roberto
14	From bench to bedside e viceversa: il tumore mammario: alterazioni del microambiente come target per terapie antitumorali nei tumori mammari	Baldassarre Gustavo
15	From bench to bedside e viceversa: il tumore ovarico come modello di traslationalità	Colombatti Alfonso

LINEA 2

EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE DEI TUMORI

Responsabili di Linea: Dr. Diego Serraino, Dr. Renato Talamini

	Titolo progetto	Referente
1	Studi di epidemiologia analitica sulla relazione tra stili di vita ed insorgenza di malattie neoplastiche	Talamini Renato
2	Studi di epidemiologia descrittiva sulla relazione tra stili di vita, esposizioni ambientali ed insorgenza di malattie neoplastiche	Bidoli Ettore
3	Studi di epidemiologia analitica sulla relazione tra suscettibilità genetica ed insorgenza di malattie neoplastiche	Polesel Jerry
4	Identificazione di pazienti con tumori ereditari e valutazione del rischio genetico di cancro	Viel Alessandra

5	Tumori associati ad agenti infettivi in persone immunodepresse dopo trapianto d'organo	Serraino Diego
6	Mortalità per tumori associati ad agenti infettivi in persone immunodepresse per infezione da HIV/AIDS	Zucchetto Antonella
7	Impatto degli stili di vita su incidenza, sopravvivenza e prevalenza delle persone con tumore	Dal Maso Luigino
8	Epidemiologia descrittiva dei tumori in Friuli Venezia Giulia: studi di popolazione dal registro tumori regionale	Birri Silvia
9	Studi di epidemiologia clinica e valutativa	Talamini Renato

LINEA 3
NEOPLASIE EMATOLOGICHE
Responsabile di Linea: Dr. Umberto Tirelli, Dr. Michele Spina

	Titolo progetto	Referente
1	Progettualità su leucemia linfatica cronica (LLC)	Gattei Valter
2	Progettualità sui linfomi associati ad HIV	Carbone Antonino
3	Progettualità su linfomi a fenotipo marginale (MZL) e linfomi associati ad autoimmunità	De Re Valli
4	Progettualità sul linfoma di Hodgkin	Aldinucci Donatella
5	Progettualità sul linfoma a fenotipo mantellare	Dolcetti Riccardo
6	Protocolli clinici in pazienti difficili (Linfomi in HIV e pazienti anziani)	Tirelli Umberto
7	Linfomi nei pazienti anziani	Spina Michele
8	Valutazione della tossicità a medio e lungo termine nei pazienti guariti da linfoma sia HIV positivi che HIV negativi	Spina Michele
9	L'ospite anziano	Fratino Lucia
10	La terapia ad alte dosi nell'ospite anziano	Rupolo Maurizio
11	Ospiti sieropositivi	Michieli Mariagrazia
12	La mobilitazione e raccolta di precursori emopoietici	Mazzucato Moreno
13	Lesioni precoci nei linfomi	Carbone Antonino
14	Studio delle funzioni dello stroma	Aldinucci Donatella
15	Matrice extracellulare, proteoglicani e cellule mesenchimali	Perris Roberto
16	Il recupero ematologico e la ricostituzione immunitaria	Zanussi Stefania
17	Vaccinazione idiopica	Dolcetti Riccardo
18	Biobanca	Steffan Agostino

LINEA 4
DIAGNOSTICA E TERAPIA DEI TUMORI SOLIDI.
Responsabile di Linea: Dr. Andrea Veronesi

	Titolo progetto	Referente
1	Diagnostica innovativa nel carcinoma dello stomaco	Cannizzaro Renato
2	Diagnostica innovativa nei soggetti a rischio genetico di cancro colo rettale	Fornasarig Mara
3	Diagnostica innovativa in Radiologia	Balestreri Luca
4	Medicina Nucleare Oncologica Innovativa	Borsatti Eugenio
5	Diagnostica innovativa in Anatomia Patologica	Canzonieri Vincenzo
6	Interplay tra recettori piastrinici e segnali di calcio intracitoplasmatici. Nuove possibilità terapeutiche?	Cozzi Maria Rita
7	Nuovi marcatori nell'emostasi e nella patologia neoplastica	Steffan Agostino
8	Utilità clinica della Farmacogenetica nella terapia del carcinoma colon rettale	Toffoli Giuseppe
9	Analisi dei profili di espressione fosfoproteomica per l'identificazione di possibili marcatori predittivi di risposta al trattamento	Belluco Claudio
10	Diagnosi dei tumori cutanei	Pizzichetta Maria Antonietta
11	Ricerca traslazionale nel trattamento del carcinoma del polmone con Tomotherapy	Trovò Mauro Gaetano
12	Utilizzo di parametri biologici nella personalizzazione dei trattamenti nelle diverse fasi terapeutiche del carcinoma dello stomaco e del colon	Frustaci Sergio
13	Utilizzo di parametri biologici nella personalizzazione dei trattamenti nelle diverse fasi terapeutiche del carcinoma polmonare non microcitoma	Bearz Alessandra
14	Garanzia della dose erogata nel trattamento radioterapico	Trovò Mauro Gaetano
15	Sviluppo ed implementazione nei pazienti pediatrici delle tecnologie radioterapiche ad alta complessità (Tomoterapia) e confronto con i trattamenti standard conformazionali erogati con Acceleratore Lineare	Mascarin Maurizio
16	Approcci nanotecnologici per la teragnostica dei tumori	Toffoli Giuseppe
17	Sviluppo di Nanotecnologie Molecolari per la Farmacologia Oncologica	Castronovo Matteo
18	Applicazione delle Nanotecnologie e della Medicina personalizzata all'Oncologia Molecolare	Rizzolio Flavio
19	Valutazione del benessere psicologico nelle diverse fasi della malattia tumorale in pazienti con tumori solidi.	Annunziata Maria Antonietta
20	L'informazione al paziente oncologico	Truccolo Ivana
21	Programma interdisciplinare di cure in oncologia geriatrica	Fratino Lucia
22	Prevenzione, diagnosi e trattamento delle conseguenze endocrino-riproduttive dei trattamenti oncologici	Del Pup Lino

23	Implementazione e sviluppo dell'AREA GIOVANI, area a carattere interdipartimentale, dedicata all'oncologia dell'adolescente e del giovane	Mascarin Maurizio
24	Rilevanza clinico-prognostica dell'immunità antitumore spontanea in pazienti con carcinoma della mammella trattate con regimi di terapia neoadiuvante	Dolcetti Riccardo
25	Utilizzo di parametri biologici nella personalizzazione dei trattamenti nelle diverse fasi terapeutiche del carcinoma mammario	Veronesi Andrea
26	Identificazione di marcatori o profili proteici predittivi di risposta mediante analisi fosfoproteomica nei pazienti affetti da carcinoma del retto trattati con radiochemioterapia pre-operatoria	De Paoli Antonino
27	Valutazione prospettica della qualità di vita nei pazienti affetti da carcinoma del retto, sottoposti a radiochemioterapia pre-operatoria e chirurgia	Zotti Paola
28	Correlazioni biologico-cliniche nell'ambito di studi clinici sul carcinoma ovarico	Campagnutta Elio
29	Identificazione di profili fosfoproteomici associati alla risposta al trattamento chemioterapico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretto	De Marchi Francesco

LINEA 5

TUMORI ASSOCIATI AD AGENTI INFETTIVI.

Responsabili di Linea: Dr. Riccardo Dolcetti, Dr.ssa Emanuela Vaccher

	Titolo progetto	Referente
1	Epidemiologia dei tumori associati agli agenti infettivi	Dal Maso Luigino
2	Prevenzione e diagnosi precoce	Vaccher Emanuela
3	Caratterizzazione clinica e terapia dei tumori solidi associati ad HIV	Vaccher Emanuela
4	Farmacologia	Corona Giuseppe
5	Caratterizzazione biopatologica delle patologie linfoproliferative associate ad HIV	Carbone Antonino
6	Patogenesi dei linfomi associati ad HIV	Gattei Valter
7	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	Tedeschi Rosa
8	Neoplasie EBV-associate	Dolcetti Riccardo
9	Neoplasie associate all'infezione da Chlamydiae	Dolcetti Riccardo
10	Helicobacter pylori e tumori	Cannizzaro Renato
11	Carcinomi squamosi dell'orofaringe, cavo orale HPV-associati, della popolazione generale	Tedeschi Rosa

PROGETTI DI RICERCA FINALIZZATA FINANZIATI O IN ATTO

Anno	Ente erogatore - acronimo progetto		Titolo	Responsabile capofila
2006	5 ‰	5 ‰ (redditi 2005)	quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche da assegnare per la ricerca sanitaria	Direttore Scientifico
2007	5 ‰	5 ‰ (redditi 2006)	quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche da assegnare per la ricerca sanitaria	Direttore Scientifico
2008	5 ‰	5 ‰ (redditi 2007)	quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche da assegnare per la ricerca sanitaria	Direttore Scientifico
2009	5 ‰	5 ‰ (redditi 2008)	quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche da assegnare per la ricerca sanitaria	Direttore Scientifico
2007 (Redditi 2006)	5 ‰	5‰-2010-2011 intramural bench to bedside: I ANNO	The biological and clinical challenge of ovarian serous carcinoma: markers of disease progression and drug resistance for patients stratification	Colombatti-Campagnutta
2007 (Redditi 2006)	5 ‰	5‰-2010-2011 intramural bench to bedside: I ANNO	Response and toxicity predictive biomarkers to be translated into personalised treatment of patients with colorectal and stomach cancer.	Toffoli-De Marchi
2011	AIL	AIL Pramaggiore anno 2011	Approccio multiparametrico integrato per la identificazione di nuovi marcatori prognostici e target terapeutici per uso clinico in Leucemia Linfatica Cronica	Gattei
2011	AIRC	AIRC-Special program 5xmille (12214) [I anno]	Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools	Cannizzaro
2011	AIRC	AIRC-Special program 5xmille (12214) [I anno]	Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools	Frustaci
2011	AIRC	AIRC MFAG [11729]	Role of phospholipid scramblase 1 in immunogenic calcer cell death	Dal Col
2011	AIRC	AIRC MFAG II anno [10327]	Micro RNA expression and microenvironmental stimuli in Chronic Lymphocytic Leukemia: implication for therapy	Bomben
2011	AIRC	AIRC IG-10459 5x1000 M.Salute 2007 [II anno]	Role of STAT3 and P70S6K in breast cancer recurrence	Belletti
2011	AIRC	AIRC MFAG-9195 [III anno]	the DNA "methylo" of human cutaneous melanoma: prognostic, clinical and immunotherapeutic implications	Sigalotti
2011	AIRC	AIRC IG [11859]	Estimation of cured patients among persons living with neoplasms	Dal Maso

2011	AIRC	AIRC MCO 2°fase 2°anno-10016 5x1000 M.Salute 2009	Molecular basis for triple negative breast cancer metastasis: new tools for diagnosis and therapy	Veronesi
2011	AIRC	AIRC IG II anno [10301]	Borrelia infection and mantle cell lymphoma: a pathogenic association of potential therapeutic relevance	Dolcetti
2011	AIRC	AIRC IG-8701 5x1000 M.Salute 2007 [III anno]	CD49 in chronic lymphocytic leukemia: a prognostic marker with therapeutic potential	Gattei
2011	AIRC	AIRC IG-10119 5x1000 M. Salute 2007 [II anno]	EMILIN1 and its role in tumour growth and lymphatic spread	Spessotto
2011	AIRC	AIRC IG-10447 5x1000 M.Salute 2007 [II anno]	Hepatitis B virus in the etiology of non-Hodgkin lymphoma and disease biomarkers: an Italian multicentre study	Talamini
2011	AIRC	AIRC IG-10325 5x1000 M.Salute 2007 [II anno]	Innovative phase Ib clinical trials based on patient genotype and proteomic monitoring	Toffoli
2011	AIRC	AIRC IG-11908 (I anno)	Identification of micro-RNA biomarkers from plasma and cerebrospinal fluid of race cancer patients	Modena
2011	AIRC	AIRC IG-8551 5x1000 M.Salute 2007 [III anno]	Role of p27/stathmin interaction in tumor onset and progression	Baldassarre
2011	AIRC	AIRC MCO 2°fase 2°anno-10016 5x1000 M.Salute 2009	Molecular basis for triple negative breast cancer metastasis: new tools for diagnosis and therapy	Maestro
2011	AIRC	AIRC-Special program 5xmille (12214) [I anno]	Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools	Toffoli
2011	CEE	QuidProQuo ERC - grant agreement 269051	Molecular Nanotechnology for Life Science Applications: Quantitative Interactions for Diagnostics, PROteomics and Quantitative Oncology	Toffoli
2009	Fondazioni/ Altro	Beneficentia Stiftung	Immunologia ed invecchiamento	De Paoli P.
2009	Fondazioni/ Altro	Fondazione CRUP	Registro dei tumori ereditari del colon-retto	Fornasarig
2009	Fondazioni/ Altro	Fondazione CRUP	Aggiornamento del sito web dell'Istituto finalizzato al miglioramento della comunicazione con i pazienti in tema di ricerca oncologica	Direttore Scientifico
2009	Fondazioni/ Altro	Fondazione CRUP	Sviluppo di nuovi vaccini antitumore per la terapia dei linfomi	Dolcetti
2009	Fondazioni/ Altro	Fondazione CRUP	Tumori legati all'Human Herpesvirus 8	Tedeschi

2009	Fondazioni/ Altro	Interreg Italia- Slovenia 2007-2013 (standard)	Slovene-Italian Genetic Network (SIGN)	Viel
2009	Fondazioni/ Altro	The Harry J. Lloyd Charitable Trust	Prognostic relevance and prespective therapeutic implications of the DNA “Methylome in human cutaneous melanoma”	Maio
2010	Fondazioni/ Altro	Monte dei Paschi di Siena	Rilevanza prognostica e potenziali implicazioni terapeutiche del “metiloma” nel melanoma cutaneo umano	Coral
2010	Fondazioni/ Altro	SuperGen Inc. di Dublin CA USA	Immunomodulatory activity of S110 in solid tumors: preclinical in vivo studies	Maio
2011	Fondazioni/ Altro	Fondazione Celiachia di Genova	Analisi del profilo di espressione genica e dei profili proteici della mucosa interstiziale affetti da malattia celiaca complicata	De Re
2011	Fondazioni/ Altro	Via di Natale	Analisi dei meccanismi che sottendono alla disseminazione di cellule tumorali per via ematica e linfatica ai fini di identificare nuovi bersagli terapeutici in tumori solidi	Perris
2011	Fondazioni/ Altro	Via Di Natale	Identificazione di mediatori molecolari della transizione epitelio-mesenchimiale e della condizione di stabilità nelle cellule tumorali della mammella	Santarosa
2011	Fondazioni/ Altro	Fondazione CARIPLO	Enviromental Factors in Megakaryocyte Development	De Marco
2006	FSN	FSN RO 11/ 07	Pharmacogenetics and biomarkers of drug toxicity for innovative strategies in phase I Studies	Toffoli
2006	FSN	FSN RO 13/ 07	Technology assessment of tomotherapy in radiation oncology	Trovò
2006	FSN	FSN RO 4/ 07	Multidimensional Classification of Lymphohematopoietic malignancies	Gattei
2006	FSN	FSN RO 4/ 07 - F/08/02D	Multidimensional characterization of solid tumors	Colombatti
2006	FSN	FSN RO 4/ 07 - F/08/02E	Multidimensional characterization of solid tumors	Cannizzaro
2006	FSN	FSN RO 4/ 07 - F707/07B	Diagnosis and molecular pathogenesis of virus-associated tumors	De Paoli P.
2006	FSN	FSN RO 4/ 07 - F707/07C	Diagnosis and molecular pathogenesis of virus-associated tumors	Carbone
2006	FSN	FSN RO 5/ 07 (Chieti)	Analytical and clinical validation of biomarkers for non-invasive early diagnosis of digestive tract carcinoma	Steffan
2006	FSN	FSN RO 5/ 07 (INT Milano)	Analytical and clinical validation of biomarkers for non-invasive early diagnosis of digestive tract carcinoma	Steffan
2006	FSN	FSN RO 5/ 07 (Napoli)	Analytical and clinical validation of biomarkers for non-invasive early diagnosis of digestive tract carcinoma	Steffan

2006	FSN	FSN RO 7/ 07	Integrated Genomic Analyses for the Identification of Genetic Markers of Breast Cancer Metastasis	Maestro
2007	FSN	FSN	Progetto oncologico di medicina molecolare: i tumori femminili	Direttore Scientifico
2007	FSN	FSN 2006	Interventi riabilitativi in oncologia (Medical and phycho-social rehabilitation program for long-term cancer survivors)	Tirelli-Annunziata
2007	FSN	FSN RO 9/07	Meccanismo d'azione ed efficacia di molecole biologiche e farmaci citotossici di ultima generazione e loro interazione	Piccinin
2008	FSN	7OAF/7	Implementazione e ottimizzazione di protocolli di immunoterapia adottiva e vaccino-terapia per neoplasie EBV correlate	Dolcetti
2009	FSN	FSN - AIDS n. 40H73	Immune reconstitution after Autologous Stem Cell Transplantation in HIV+ patients with lymphoma	Zanussi
2009	FSN	FSN - Ricerca Finalizzata	Cancer survivorship: A new paradigm of care	Tirelli
2010	FSN	FSN - CCM 1M66	L'informazione come prima medicina: il Servizio Nazionale di Accoglienza e Informazione in Oncologia	Truccolo
2010	FSN	FSN CCM 2010	Impatto della complessità sull'outcome di pazienti oncologici	Spina
2011	FSN	FSN - RF 2009	Modello specifico di Accreditamento all'eccellenza per i Comprehensive Cancer Centre italiani: applicazione e validazione del modello OEI nella rete degli IRCCS Oncologici di "Alleanza Contro il Cancro"	Direttore Scientifico (Collazzo)
2011	FSN	FSN - RF Cellule Staminali	Molecular determinants of stemness and mesenchymal phenotype in breast cancer	Maestro
2011	FSN	FSN - RF-2009-1469205	Identification and validation of biological outcome predictors in mantle cell lymphoma	Gattei
2011	FSN	FSN	Molecular Determinants of Stemness and mesenchymal phenotype in Breast Cancer	Santarosa
2011	FSN	FSN 2009	Cancer survivorship: A new paradigm of care	Annunziata
2010	Interreg SPF Italia-Austria	Regione FVG-Kaernten-Veneto - GERONKO	Oncologia Geriatrica Transfrontaliera - GerONKO	Fratino
2007	ISS	ISS 526D/23	Immunological and clinical activity of DNA hipomethylating agents in human sarcomas	Maio
2007	ISS	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	ISS ACC1/WP3.1	Modelli interdisciplinari di intervento per la cura dei pazienti oncologici in età geriatrica	Tirelli-Crivellari-Fratino
2007	ISS	ISS ACC1/WP4.3	Approccio socio-assistenziale alle problematiche del paziente oncologico anziano	Fratino
2007	ISS	ISS ACC1/WP4.4	Approccio socio-assistenziale delle problematiche del paziente oncologico anziano	Tirelli-Annunziata
2007	ISS	ISS ACC1/WP5.7	Servizio Nazionale di Informazione in Oncologia	Truccolo
2007	ISS	ISS ACC1/WP5.9	Servizio nazionale di Informazione in Oncologia - Comunicazione e strutture informative "Riduzione delle disparità nell'accesso dei pazienti ai mezzi diagnostici ed alle terapie"	Annunziata
2007	ISS	Iss ACC2/R1.6	Rete nazionale delle biobanche per l'oncologia	Steffan
2007	ISS	ISS ACC2/R2.9	Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori	Maio
2007	ISS	ISS ACC2/R3.3	Rete nazionale "progetto start" stato dell'arte in oncologia	Tirelli
2007	ISS	ISS ACC2/R5.5	Rete nazionale sui modelli sperimentali e "facilities" animali.	Colombatti
2007	ISS	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	Iss ACC2/R7.6	Rete nazionale bioinformatica in oncologia (RNBBIO)	Gattei
2007	ISS	Iss ACC2/R8.5	Rete nazionale telepatologia (TESEO)	Canzonieri
2007	ISS	Iss ACC4	Sviluppo di vaccini idiotipici per studi di fase I/II di immunoterapia "subset specifica" per pazienti con disturbi linfoproliferativi a cellule B	Dolcetti, Gattei, De Re, Maestro, Tirelli, Canzonieri, Serraino
2008	ISS	ISS Programma Italia-USA	Programma Italia/USA sulla farmacogenomica oncologica	Direttore Scientifico
2009	ISS	ISS Oncoproteomica	Oncoproteomica (Rimborso per attività di raccolta sieri) nell'ambito del programma Italia-USA	Direttore Scientifico
2010	ISS	ISS - Analisi fosfoproteomica...	Analisi fosfoproteomica per la terapia mirata delle metastasi da carcinoma del colon-retto	Belluco

2010	ISS	ISS - Biomarkers...	Biomarkers and Histology Preservative: validazione di un innovativo agente fissante che consente di processare e conservare campioni tissutali a temperatura ambiente mantenendo il profilo morfologico e macromolecolare	Canzonieri
2010	ISS	ISS Programma Italia-USA	Programma Italia-USA nell'ambito della ricerca concernente la farmacogenomica oncologica	Direttore Scientifico
2011	ISS	ISS 11UST/2	Metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto: dalla comprensione dei meccanismi molecolari al trattamento personalizzato	De Marchi
2011	ISS	Programma Italia/USA farmacogenomica oncologica	Borsa di studio da fruire all'estero per Elisa Pin	Direttore Scientifico
2009	LILT	LILT	Obesità e cancro in Italia: rischi relativi, impatto sulla salute pubblica e implicazioni e strategie di prevenzione	Dal Maso
2011	Oblazioni	Oblazioni 2011	Oblazioni per la diagnosi, cura e ricerca sul cancro e umanizzazione dell'Istituto.	Direttore Scientifico
2009	Regione	ARS - Osservatorio	Osservatorio Epidemiologico Ambientale	Serraino
2009	Regione	Azienda Sanitaria Regionale Abruzzo	Valutazione degli esiti degli screening oncologici in aree italiane coperte da registro tumori	Serraino
2010	Regione	EasyMob - POR FESR Domotica	Sistemi domotici per la guida di persone con difficoltà in ambienti confinati (EasyMob)	Direttore Scientifico
2010	Regione	FVG - Salute e Sociale - LR 22 2001	Aspetti fisico-chimici dell'oncogenesi amianto-correlata: verso nuove strategie diagnostiche e terapeutiche	Canzonieri
2010	Regione	LR 26/05 II anno	Rete Regionale per la Ricerca e sviluppo di nuovi Agenti terapeutici antifettivi – R3A2	De Re
2010	Regione	Piano Operativo 2010-2013 - Mauritania	Piano Operativo 2010-2013 "Le dimensioni internazionali delle politiche per la salute" - Intervento Umanitario in Mauritania	Canzonieri
2010	Regione	Regione FVG - LR 17/2008	Identificazione dei mediatori molecolari di staminalità e della transizione epitelio-mesenchimale nel tumore della mammella	Santarosa
2011	Regione	LR 25/2006	Biblioteca pazienti 2011	Truccolo
2011	Regione	LR 26/05 3° anno	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

2011	Regione	LR 26/05 3° anno	Valutazione clinica e biologica della radioterapia intraoperatoria (IORT) sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario	Baldassarre
2011	Regione	LR 26/2005 II anno	Nuove strategie nanotecnologiche antitumorali - NANOCANCER	Toffoli
2011	Regione	MITO	Mirata Terapia Oncologica	Toffoli
2011	Regione	Regione - Linea 89 Registro Tumori	Sviluppo e conduzione Registri Regionali di Patologie (Tumori, Malattie professionali, Infortuni sul lavoro)	Serraino
2011	Regione	Ricerca transnazionale - ISRAELE	Terapie cellulari e Oncologia Molecolare	Direttore Scientifico

RAPPORTI CON IL MINISTERO DELLA SALUTE

I rapporti con il Ministero della Salute 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

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 “CITOFUORIMETRIA MULTIPARAMETRICA AVANZATA E CELL SORTING”

Referente per la Direzione Scientifica: Dr.ssa F.M. Rossi

La Core Facility (CF) di Citofluorimetria è stata formalmente istituita con la delibera nr.122 del 28/05/09, localizzandola nei laboratori del Servizio di Onco-Ematologia Clinico-Sperimentale (SOECS). Il SOECS infatti da molti anni utilizza routinariamente la citofluorimetria multiparametrica sia per procedure diagnostiche in ambito onco-ematologico, l'individuazione della malattia minima residua e la caratterizzazione delle cellule staminali, sia per studi immunofenotipici e cluster analisi parte di protocolli di ricerca.

All'interno dei laboratori del SOECS sono presenti un citofluorimetro sorter e tre citofluorimetri analizzatori: BD FACSAria III, sorter di recente acquisizione, equipaggiato con 3 laser: Blu/488, Rosso/633, Near-UV/375, e in grado di analizzare contemporaneamente 9 fluorescenze implementabili;

BD FACSCanto (2 laser/6 colori, marchio CE/IVD), analizzatore utilizzato per attività di diagnostica e di ricerca; BD FACSCalibur (2 laser/4 colori) utilizzato come strumento di back-up per la diagnostica e anche per ricerca da parte di altri gruppi; BD FACScan (1 laser/3 colori) utilizzato prevalentemente per ricerca da parte di altri gruppi.

La strumentazione fa parte della CF, pur rimanendo utilizzata per attività diagnostiche e di ricerca proprie del SOECS; l'utilizzo di uno specifico strumento è valutato assieme agli operatori, a seconda delle procedure citofluorimetriche da effettuare.

Lo scopo della CF è quello di garantire la possibilità di analisi citofluorimetriche multiparametriche a scopo diagnostico e di ricerca, traendo vantaggio anche dalle competenze già acquisite: analisi di pattern di antigeni di superficie, intracitoplasmatici, nucleari; analisi del DNA in test di proliferazione, apoptosi, ciclo cellulare, vitalità; analisi di cromofori endogeni e proteine fluorescenti trasfettate.

Il SOECS garantisce la manutenzione e il reagentario per la strumentazione, mette a disposizione i propri anticorpi per eventuali test sporadici e garantisce il supporto degli operatori. Gli utilizzatori pertanto possono accedere alla strumentazione in modo indipendente se già esperti, oppure essere assistiti dal personale della S.O.C. in fase di acquisizione dei campioni, analisi dei risultati, o pianificazione degli esperimenti. Eventualmente gli operatori possono ricevere dei training mirati, o più completi, per poter acquisire maggior sicurezza ed indipendenza.

Nel corso dell'anno 2011 l'utilizzo degli analizzatori da parte di ricercatori esterni al SOECS ha avuto un incremento del 40% rispetto all'anno precedente: 344 sessioni da parte di ricercatori dell'Oncologia Sperimentale 2, 36 dei Laboratori di Bioimmunoterapia, 15 della Oncologia Sperimentale 1.

Durante tali sessioni sono stati effettuati studi dell'espressione di una particolare proteina dopo stimolazione delle cellule in coltura, studi della variazione dell'espressione antigenica in seguito a silenziamento genico, studio di vitalità e apoptosi dopo trattamento con particolari farmaci, monitoraggi di cotrasfezioni con GFP (per eventuale successiva purificazione mediante “cell sorter”).

Il Sorter FACS Aria è stato utilizzato in 72 sessioni di lavoro, sfruttando il laser a 375nm che permette l'identificazione e selezione di cellule con caratteristiche di "side-population" (possibili stem cells tumorali), e sfruttando la possibilità di sorting sterile, a 4 vie in provetta o a singola cell/well in piastra, per la purificazione/separazione di popolazioni rare e l'arricchimento di cellule trasfettate.

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: Dr.ssa Nicoletta Suter

Il Servizio Formazione, ha modificato, in seguito all'approvazione della proposta di atto aziendale, la propria denominazione in Centro Attività Formative (CAF), struttura afferente alla Direzione Generale.

La formazione continua del personale è un'attività, così come riconosciuto dalla normativa nazionale e regionale qualificante dell'Istituto e che attiene alle finalità proprie dell'Istituto. Il CAF ha come mission lo sviluppo delle competenze professionali, cliniche, tecniche, relazionali ed organizzative adeguate al contesto di alta specialità ed innovazione, con costante attenzione alla centralità del paziente e all'umanizzazione dei processi di cura.

La programmazione formativa nel 2011 ha tenuto principalmente conto delle novità introdotte dall'Accordo Stato Regioni del 5 novembre 2009, che ha introdotto profondi cambiamenti per il sistema della formazione, tra cui si segnala il passaggio dall'accreditamento degli eventi all'accreditamento del provider. Si è dato inoltre corso, con lo scopo di evitare inutili duplicazioni, alle azioni previste dal piano di riorganizzazione gestionale per il miglioramento dell'offerta formativa nell'Area Vasta pordenonese.

Il Centro Attività Formative, opera secondo quanto previsto dal manuale della qualità e dalle procedure del Sistema Gestione Qualità ISO 9001:2008. Nel 2011 vi è stata la conferma della certificazione ISO da parte del Bureau Veritas (5° anno consecutivo), sia per i processi formativi che per i processi di gestione degli stages e tirocini.

PROCESSI PRESIDATI NEL 2011

Azioni inerenti l'Accreditamento del CRO in qualità di Provider per la formazione:

Il 2011 si è caratterizzato per l'avvio del percorso atto a valutare la sussistenza dei requisiti per l'Accreditamento Nazionale e Regionale dell'IRCCS CRO quale Provider ECM per la formazione residenziale e sul campo, ovvero il possesso dei requisiti minimi strutturali, organizzativi, di risorse umane e di offerta formativa.

Il CRO, con DGR n°287/2011 è stato individuato quale Ente per la sperimentazione regionale con durata 1 dicembre 2011 – 1 ottobre 2012; tale riconoscimento ha comportato una serie di attività necessarie all'avvio del processo di accreditamento provvisorio e per la costituzione degli organismi del Provider (Coordinatore Scientifico, Comitato Scientifico e Comitato Esecutivo) che hanno notevolmente impegnato la struttura del CAF.

Azioni inerenti la qualità dell'offerta formativa:

1. Nel 2011 è stata avviata l'analisi dei bisogni formativi, così come previsto dalle procedure del Sistema di Gestione della Qualità, che ha interessato anche il CAF e che proseguirà nel corso del 2012;
2. È stata data continuità al progetto di ricerca sul Sistema di Gestione delle Competenze, in particolar modo curando i profili di competenza dei professionisti che svolgono attività di docenza e tutorato. Per docenti e tutor è altresì proseguita l'attività di formazione continua, essendo gli stessi considerati figure chiave per la trasmissione della conoscenza e competenza in un IRCCS Oncologico;
3. È stato realizzato il prototipo di dossier formativo individuale, l'Istituto ha inoltre aderito alla sperimentazione nazionale sul Dossier Formativo;
4. Si è inoltre provveduto a redigere il piano dell'offerta formativa 2011 prevedendo la realizzazione di attività:
 - di tipo blended (un mix di formazione residenziale, sul campo, di autoapprendimento);
 - basate su "progetti formativi" e non solo su corsi/eventi, con maggiore possibilità di trasferimento nella pratica clinica ed organizzativa delle competenze apprese;
5. È stata consolidata la sperimentazione di metodologie innovative di formazione del personale per facilitare l'apprendimento degli adulti, nonché di metodiche per la valutazione dei processi formativi;
6. È proseguita la diffusione del materiale didattico prodotto dai docenti e dai tutor, reso disponibile nel sito dell'istituto alla voce "letteratura grigia" e sulla pagina web del CAF correlato al singolo evento formativo, consultabile via intranet;
7. È in corso lo sviluppo di un set di indicatori per misurare i processi formativi riguardanti queste aree:
 - Valutazione della qualità educativa e dell'organizzazione evento da parte del discente;
 - Valutazione dell'aula da parte del docente;
 - Rilevazione criticità e non conformità;
 - Valutazione dei docenti /tutor da parte dei discenti;
 - Valutazione di apprendimenti a fine evento ex post;
 - Valutazione dell'utilizzo dell'offerta formativa;
8. È proseguita anche nel corso del 2011 l'attività di ricerca inerente la FORMAZIONE SUL CAMPO E LA VALUTAZIONE DELLA EFFICACIA PERCEPITA DAI PROFESSIONISTI SANITARI, con lo scopo di iniziare a valutare gli impatti della formazione erogata.

Azioni inerenti la partecipazione del Servizio Formazione al "sistema CRO"

Durante il 2011 il CAF ha attivamente partecipato ad una serie di ulteriori attività di seguito meglio specificate:

- A.** Accreditamento all'eccellenza secondo il modello QMentum AC, con l'organizzazione di tutte le attività formative richieste;
- B.** Collaborazione con Università e altri Enti formativi per la progettazione dei tirocini e stages e per la formazione / sviluppo della figura del tutor. Nel 2011 sono stati accolti più di 50 studenti di scuole medie superiori e oltre 60 studenti di Lauree Sanitarie. E' stata svolta attività di accoglimento e orientamento;
- C.** Young Investigator Program, per la formazione dei giovani ricercatori;
- D.** Comitato di Redazione del CRO NEWS, per la pagina della formazione;
- E.** Gruppo Patient Education, con organizzazione di convegni ed eventi formativi;
- F.** Collaborazione a progetti di ricerca, di concerto con la Direzione Scientifica.

VOLUMI ATTIVITÀ FORMATIVE ANNO 2011

Eventi ECM totali e partecipanti

	Numero eventi	Offerta ore di formazione da progetto	Totale ore di formazione utilizzate dai discenti	Totale partecipanti
Eventi residenziali ECM CRO provider	84	751,5	18030	2112
Eventi residenziali NON ECM	25	149	6365	762
Eventi di formazione sul campo	Progettati = 71	4095	16573	483 436 ECM 47 NON ECM
	Conclusi = 66		Addestramento = 5693 Miglioramento = 8365 Ricerche = 6115 Comitati = 400	Addestramento = 101 Miglioramento = 221 Ricerche = 141 Comitati = 20
Eventi residenziali provider esterni	11	/	/	/
Totale eventi CRO	180	4995,5	40968	3357

Crediti offerti ed erogati

	Crediti offerti	Crediti fruiti
Formazione residenziale	30754	17886
Formazione sul campo	16923	8953
	Addestramento = 5883 Miglioramento = 6652 Ricerche = 4305 Comitati = 83	Addestramento = 2391 Miglioramento = 3755 Ricerche = 2767 Comitati = 40
Totale	47677	26839

** I crediti sono relativi a partecipanti interni ed esterni all'Istituto

Numero di progetti FSC delle diverse tipologie:

Tipologia	Numero
Progetti addestramento	35
Progetti miglioramento	17
Progetti ricerca	14
Progetti audit	0
Commissioni / comitati	2
Totale	68

Rapporto ore di formazione / crediti assegnati

Crediti	Ore di formazione ECM	Rapporto
Residenziale n. 807	751.5	1.07
FSC n. 1523	4095	0.37

Crediti erogati confronto

	Totale crediti fruiti personale cro ed esterno
2005	13090
2006	15670
2007	14438
2008	17016
2009	20344
2010	20043
2011	26839

Partecipazione di operatori del CRO ad eventi formativi ECM

Dipartimento / Direzione*	In qualità di responsabile scientifico **	In qualità di relatore a eventi residenziali**	In qualità di tutor fsc**
Direzione Generale	24	8	2
Direzione Scientifica	6	8	5
Direzione Sanitaria	50	29	16
Area Oncologia Medica	15	32	37
Area Oncologia Chirurgica	24	57	49
Area Oncologia Radioterapica	24	19	18
Area Laboratori Diagnostici	24	26	23
Domert	17	30	19
Area Amministrativa	0	0	0
Totali	184	209	169

*Tenendo conto delle modifiche organizzative in corso si indicano aree e non dipartimenti

**Frequenza

Dimensione economica della gestione formazione per l'anno 2011

Il totale dei costi 2011 risulta pari a euro 92.623,00.

Seminari in Oncologia

I Seminari in Oncologia del CRO rappresentano un momento didattico-formativo che ha l'obiettivo di integrare le conoscenze proprie di discipline differenti al fine di consolidare una strategia multidisciplinare armonica nell'approccio alla scienza oncologica.

La formazione continua del personale sanitario è da sempre un cardine dell'Istituto che si propone di favorire la creazione di professionalità altamente qualificate in oncologia.

La Direzione Scientifica nel corso degli anni ha pertanto programmato e svolto cicli di Seminari clinici e di ricerca.

I seminari hanno permesso di fare il punto sulla diagnosi e sulla terapia di patologie neoplastiche tipiche di un IRCCS con l'applicazione di nuove metodiche che possono portare a individualizzare i processi diagnostici e terapeutici, sulla ricerca applicata alla clinica e sulle recenti acquisizioni nella terapia oncologica.

La ricerca affidata agli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS, del Servizio Sanitario Nazionale, ha la precisa peculiarità di essere una ricerca clinica e traslazionale che ha come riferimento precipuo il paziente e la complessità biologica legata allo sviluppo della malattia.

La ricerca traslazionale richiede un approccio inter/multidisciplinare complesso e necessita di un "lavoro in rete" per conseguire una completezza dei risultati, sia in termini qualitativi che quantitativi.

Nel corso degli anni i seminari si sono via via sempre più caratterizzati da un approccio traslazionale con l'evidenza della collaborazione e integrazione della ricerca di base e la clinica al fine di fornire modelli da utilizzare nel Servizio Sanitario Nazionale.

Nel 2011 gli argomenti sono stati affrontati in modo multidisciplinare e sono stati: "Ruolo del complemento nel controllo dello sviluppo tumorale" Francesco Tedesco, "Medicina e ingegneria: modelli sperimentali per la comprensione di diverse patologie" Orfeo Sbaizero, "Targeting cancer stem cell the NGAL:MMP9 connection" James A. McCubrey, "The importance of (cyto)genetics in the diagnosis and management of sarcomas" Paola Dal Cin, "Bringing personalized care to pancreatic cancer" Malcolm Moore, "Pipeline AMGEN: dalla ricerca Biotech allo sviluppo clinico" Simona Greco, "Caratterizzazione citofluorimetrica di cancer stem cells" Luigi De Vecchio, "Network-based identification and systematic characterization of prognostic signatures" Igor Jurisica, "Molecole Immunoregolatrici Nella Prostata E Nella Cancerogenesi Prostatica Umana" Emma Di Carlo, "Introduzione alle nanotecnologie mediche e loro possibili applicazioni alla medicina clinica" Giacinto Scoles, "Mitocondri, calcio e morte cellulare per apoptosi e autofagia" Rosario Rizzuto, Oncogenetic Program at Sheba Medical Centre Eitan Friedman, "Research activity ongoing at International Center for Cell Therapy & Cancer Immunotherapy (CTCI)" Shimon Slavin, "Regulation and dysregulation of the p53 network and its role in breast cancer" Giannino Del Sal.

I Seminari sono stati valutati rilevanti e di buona qualità dai partecipanti, i quali hanno sottolineato che i dati presentati porteranno ad una modifica del loro comportamento.

Il lavoro didattico svolto in questi anni ha permesso di formare ricercatori capaci di recepire il messaggio molecolare o cellulare o comunque la nuova tecnologia e di valutarne in prima persona il potenziale di traslazione clinica e in grado di individuare e trasmettere al loro ricercatore di base i problemi clinici in una forma idonea per essere da questo compresi ed indagati in modo appropriato.

RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ

UNIVERSITÀ DI UDINE

A. Colombatti	Professore Associato di Immunopatologia, Università degli Studi di Udine.
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.
G. Brusadin	Tutor clinico per gli Studenti del Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine
R. Dolcetti	Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Udine.
G. Giorda	Follow up in Ginecologia Oncologica. Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Udine.

R. Maestro	Tutor per il corso di Dottorato in Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Udine.
I. Salvador	Tutor clinico per gli Studenti del Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine
R. Sorio	Tutor di valutazione dei candidati agli esami di Stato. Facoltà di Medicina e Chirurgia.
N. Suter	Infermieristica.
M.G. Trovò	Insegnamento di Avanzamenti Tecnologici T.C. – R.M., Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine.

Insegnamenti presso il Corso di Laurea in Infermieristica dell'Università di Udine, sedi di Udine e Pordenone – Anno Accademico 2010-2011

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.
C. Caffau	Igiene orale.
L. Ciolfi	Laboratorio Ricerche Bibliografiche
A. Morandin	Infermieristica infettivologica;

Infermieristica oncologica.

B. Muzzatti	Psicologia dell'educazione Psico-oncologia
-------------	---

Psicologia clinica

N. Suter	Infermieristica - Relazione assistenziale. Infermieristica - Relazione di aiuto.
I. Truccolo	Laboratorio Ricerche Bibliografiche

UNIVERSITÀ DI TRIESTE

N. Suter	Infermieristica.
G. Toffoli	Professore della Scuola di Dottorato in Nanotecnologie dell'Università degli Studi di Trieste.

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 altre Università

R. Cannizzaro	Professore al Dottorato di Ricerca in “Chirurgia Epatobiliopancreatica e Gastroenterologica Avanzata e Fisiopatologia dell'Apparato Digerente”, XXV Ciclo, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma.
V. Gattei	Corso di Laurea in Biotecnologie Mediche, Corso Integrato: Professione Biotechologo, Disciplina: Processi innovativi e brevetti. Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara.
R. Dolcetti	Insegnamento del corso a scelta “Agenti infettivi e tumori”. Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Ferrara.
G. Toffoli	Docente della Scuola di Dottorato in Scienze Farmacologiche – indirizzo in Farmacologia Molecolare e Cellulare, Dipartimento di Farmacologia e Anestesiologia “E. Meneghetti” dell'Università di Padova.

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

Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori, M.A. Pizzichetta componente della Commissione Nazionale Tumori Cutanei.

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.

Associazione Via di Natale – Hospice Via di Natale, S. Spazzapan Direttore Medico dell'Hospice. D. Lombardi e G. Miolo, medici dell'Hospice.

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

Associazione Italiana dei Registri Tumori, D. Serraino componente del Comitato Direttivo.

Agenzia Regionale della Sanità, D. Serraino componente del Gruppo regionale Registro Tumori.

Associazione Italiana di Epidemiologia, D. Serraino Segretario.

Società Italiana di Cancerologia, R. Dolcetti Presidente eletto.

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

Intergruppo Melanoma Italiano (IMI), Area Diagnostico-Preventiva. M.A. Pizzichetta coordinatrice dell'area dermatologica.

Società Italiana di Cure Palliative (SICP), R. Bortolussi, membro del consiglio direttivo e tesoriere nazionale. S. Spazzapan, componente del Consiglio Regionale.

Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri, R. Cannizzaro, componente consiglio direttivo nazionale e responsabile Gruppo di Studio Oncologia.

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

Associazione Italiana Celiachia, sezione Friuli Venezia Giulia, R. Cannizzaro componente Comitato Scientifico.

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

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

Società Italiana di Chirurgia Ginecologica (SICHIG), E. Campagnutta, componente del Consiglio Direttivo Nazionale.

Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG), G. Giorda, 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.

Società Italiana di Conservazione della Fertilità (Pro-Fert), L. Del Pup componente del Consiglio Direttivo nazionale.

National TNM Committee per l'Italia, A. Carbone, Coordinatore. A. De Paoli, P. De Paoli, D. Serraino, M.G. Trovò, A. Veronesi, componenti.

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

Società Italiana di Medicina di 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.

Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM), M.A. Annunziata componente del Working Group “Comitati Etici ed evoluzione del consenso informato. Umanizzazione”. S. Spazzapan, Consigliere Sezione Regione Friuli Venezia Giulia.

Istituto Superiore di Sanità, R. Talamini componente della Task Force per un Piano Nazionale di Prevenzione Alimentare.

Ordine degli Psicologi della Regione Friuli Venezia Giulia, P. Zotti referente del Gruppo Psicologia della Salute.

Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale, V. Gattei componente del Consiglio Direttivo.

Intergruppo Italiano Linfomi, V. Gattei componente della Commissione Studi Biologici.

Società Italiana di Farmacologia (SIF), G. Toffoli membro del Gruppo di lavoro “Farmacologia Oncologica”.

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, Pa-

dova, 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. R. Talamini membro della Task Force per un Piano Nazionale di Prevenzione Alimentare.

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 Groeningen, 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, Pharmacokinetics 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, V. De Re, Gastrointestinal Study Group; R. Dolcetti, International Extranodal Lymphoma Study Group; P. Zotti, Quality of Life Group H&N.

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 e D. Crivellari, componenti del Scientific Committee.

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.

European Association for Health Information and Libraries (EAHIL). I. Truccolo componente dell'Editorial Board.

SCAMBI INTERNAZIONALI

PRINCESS MARGARET HOSPITAL, TORONTO, CANADA

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, che si svolge come segue:

Obiettivi:

Il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico che svolge attività clinico assistenziale e, di ricerca biomedica e di alta formazione in oncologia. Per sviluppare queste attività secondo criteri di eccellenza il CRO ritiene essenziale istituire partnerships con centri leader a livello mondiale. Il Princess Margaret Hospital di Toronto è una di queste Istituzioni leader; inoltre Toronto ospita una numerosa e importante comunità friulana. Pertanto, le affinità scientifiche in oncologia e le comuni radici culturali hanno spinto la Fondazione CRUP e la comunità friulana di Toronto a sostenere un progetto di scambio di ricercatori e di realizzazione di progetti comuni tra il CRO di Aviano e il Princess Margaret di Toronto. Sono stati identificati tre temi prioritari:

- a) Modalità innovative di cura per tumori solidi, da sviluppare con interazioni tra chirurghi e oncologi medici.
- b) La ricerca traslazionale. Nuove modalità per lo studio della radiobiologia e di trattamenti radianti innovativi.
- c) Patient education, intesa come un programma rivolto a comunicare efficacemente con i pazienti.

Tempistica: 5 anni di sviluppo

Descrizione delle attività previste:

- a) *Modalità innovative di cura per tumori solidi, da sviluppare con interazioni tra chirurghi e oncologi medici.*
 - Frequenza di 6 mesi del Dr. Simon Spazzapan della S.O.C. di Oncologia Medica C alla Divisione di Oncologia Molecolare Applicata del Dr. Ian Tannock;
 - Visita del Dr. David Jaffray della Divisione di Biofisica e Bioimmagini del PMH al CRO di Aviano avente per oggetto lo sviluppo di programmi di ricerca su imaging.

AZIONI: stage di ricercatori in oncologia medica e chirurgica, nuovi protocolli di diagnosi e cura sviluppati in comune, sperimentazioni di farmaci innovativi.

- b) *La ricerca traslazionale. Nuove modalità per lo studio della radiobiologia e di trattamenti radianti innovativi.*

- Visita del Dr. Gustavo Baldassarre della S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2 del CRO presso i Laboratori del Dr. Robert Bristow avente per oggetto cancro della mammella e radioterapia;
- Visita della Dr.ssa Roberta Maestro della S.O.C di Oncologia Sperimentale 1 del CRO ai Laboratori della Dr.ssa Linda Penn, esperta in oncologia molecolare del PMH;

AZIONI: stage di giovani ricercatori inviati nei due centri per uno o due anni con progetti comuni, sviluppo di ricerche tra senior investigators.

- c) *Patient education, intesa come un programma rivolto a comunicare efficacemente con i pazienti. Patient education, intesa come insieme di azioni, quali accoglienza, informazione, istruzione, coinvolgimento, orientamento, rivolte ai pazienti e realizzate insieme a loro al fine di potenziarne consapevolezza, autonomia e capacità di comunicare con l'equipe di cura.*

AZIONI: visite reciproche dei responsabili della patient education; stesura di un programma comune che prevede condivisione dei programmi informativi realizzati al CRO da utilizzare a Toronto per la comunità italiana, creazione in comune di libretti informativi sul cancro nelle due lingue (italiano e inglese); realizzazione di corsi informativi agli operatori sanitari e al personale dei servizi di patient education su come si scrive materiale informativo per i pazienti; creazione di posters, mappe, servizi touch screen per orientare i pazienti su dove sono gli ambulatori, i servizi diagnostici, ecc; creazione di materiale informativo per aiutare ad affrontare situazioni difficili: per esempio è in via di progettazione un CD-Rom per accompagnare i bambini ai trattamenti di radioterapia. Inoltre, dato il comune problema della presenza di numerose popolazioni di migranti, sono in programma indagini nei due paesi relative ai bisogni e al grado di conoscenza di queste popolazioni per quanto riguarda prevenzione, diagnosi e cura del cancro, con successiva preparazione di materiale informativo.

Nel 2011:

Il professor **David Wiljer del Princess Margaret Hospital (PMH) di Toronto**, è stato ad Aviano il **19 e 20 luglio 2011**. Il professor Wiljer è il referente al PMH per il programma "Patient Education" e il suo passaggio ad Aviano ha avuto l'obiettivo di dare operatività a un'indagine sull'assistenza ai pazienti di altre nazionalità che, per una parte, sarà realizzata a Toronto e ad Aviano.

Dal 7 al 10 Novembre il Prof. Malcolm J. Moore, Direttore della Divisione di Oncologia Medica e di Ematologia del **Princess Margaret Hospital** nonché docente Universitario del Dipartimento di Medicina e Farmacologia della **University of Toronto** e la **Dr.ssa Barbara Fitzgerald**, Direttrice del Nursing presso il PMH sono stati al CRO di Aviano. Il Prof. Moore è venuto al CRO per conoscere una realtà italiana che si occupa sia di assistenza al malato oncologico che di ricerca su trattamenti più efficaci e cure innovative. Moore ha incontrato il gruppo del Dr. Giuseppe Toffoli, che si occupa principalmente di farmacologia, il personale del Clinical Trials Office e i gruppi del Prof. Umberto Tirelli, che si occupa di Oncologia Medica e AIDS, del Dr. Sergio Frustaci, che si occupa principalmente di tumori solidi, e il gruppo del Dr. Andrea Veronesi che si occupa di senologia. Lo scopo di questi incontri, è stato sondare la fattibilità e gettare le basi per realizzare studi multicentrici innovativi Italia-Canada che potrebbero essere realizzati a partire dal 2012. Con l'occasione il Prof. Moore ha tenuto una lezione magistrale nella Sala Convegni del CRO sul tema "*Bringing personalized care to pancreatic cancer*" in cui ha riportato le esperienze innovative sperimentali sulle terapie personalizzate nel campo della cura del tumore pancreatico in atto al PMH. La Dr.ssa Barbara Fitzgerald, direttrice di tutto lo staff infermieristico (circa 550 persone) dei reparti di oncologia del PMH, ha voluto conoscere la realtà del nostro Istituto dal punto di vista della gestione e organizzazione dello staff infermieristico e della Formazione del personale. La Dr.ssa Fitzgerald ha incontrato il Dr. Roberto Biancat, responsabile del Nursing al CRO e grazie all'aiuto, in qualità di interprete, dell'Infermiera di ricerca Annamaria Colussi, ha visitato il Day Hospital, gli Ambulatori del IV° dente e ha incontrato il corpo infermieristico dei vari reparti. Successivamente, ha incontrato anche le singodatamanager e le Infermiere di ricerca del Clinical Trials Office che si occupano dei trattamenti clinici sperimentali confrontando le modalità di gestione dei dati e dei protocolli clinici italiane e canadesi. Infine, si è trattenuta lungamente con la Dr.ssa Nicoletta Suter, responsabile del Centro Attività Formative del CRO, per mettere a confronto i programmi di formazione del personale infermieristico e per organizzare futuri corsi di alto livello da tenersi sia in Canada che al CRO. La visita di questi due importanti

colleghi canadesi è stata molto proficua; l'impressione degli ospiti sull'Istituto e sulle sue potenzialità è stata molto positiva. Da ciò deriveranno a breve termine progetti collaborativi che aumenteranno il peso del nostro Istituto in campo internazionale.

Dal 14 al 17 dicembre 2011 l'Istituto ha accolto il Prof. Amit Oza, Direttore del Clinical Cancer research presso il PMH di Toronto e Co-Direttore del "Bras Family Drug Development Program" in atto al PMH. Il Prof. Oza, durante la sua visita, ha incontrato il Dr. Gustavo Baldassarre e il gruppo della Oncologia Sperimentale 2 diretta dal Prof. Alfonso Colombatti con i quali ha discusso sulle novità della ricerca traslazionale nell'ambito dei tumori ovarici. Successivamente il Prof. Oza ha incontrato il Dr. Andrea Veronesi Coordinatore del gruppo Clinical Trials Office e il Responsabile esecutivo Dr. Spazzapan (già conosciuto a Toronto durante il suo stage di 6 mesi). Con questo gruppo è stato deciso di fare uno studio comparato basato sull'esperienza dei due Istituti, italiano e canadese, sulla gestione ottimale dei protocolli clinici cercando in particolare di mettere a punto uno strumento informatico per misurare i carichi di lavoro degli operatori e data manager e per sviluppare una migliore e più funzionale metodica di procedure di gestione dei clinical trials. Il Prof. Oza ha anche tenuto una lezione magistrale durante il convegno "Focus sulle neoplasie ginecologiche" tenutosi nella Sala Convegni del CRO il 16 dicembre 2012.

Stage al PMH

DR.SSA STEFANIA BERTON (da maggio 2010 – 2 anni) Visiting scientist presso Division of Applied Molecular Oncology Ontario Cancer Institute, Robert G Bristow, MD, FRCPC, PhD

Stage di 2 anni presso i Laboratori del dr. Robert Bristow, Radioterapista del Princess Margaret Hospital, Professore Associato dei Dipartimenti di Radiation Oncology and Medical Biophysics dell'University of Toronto, nonché Direttore della Divisione di Applied Molecular Oncology all'Ontario Cancer Institute e Direttore dello STTARR (Cellular and Tissue Imaging Platform).

La dottoressa Berton sta sviluppando un progetto collaborativo volto a valutare il ruolo delle proteine p70S6K e STAT3 nella risposta al trattamento radioterapico e nella formazione di recidive locali nei tumori mammari. Per sviluppare questo progetto la dottoressa Berton ha ricevuto il prestigioso AIRC/Marie Curie Outgoing Fellowships award.

DR.SSA CHIARA PASTRELLO (da maggio 2010 – 2 anni) Visiting scientist Ontario Cancer Institute, Igor Jurisica, PhD

La dr.ssa Chiara Pastrello, giovane ricercatrice della Oncologia Sperimentale 1, vincitrice di una pubblica selezione, per titoli e colloquio, per una borsa di studio CRO, sta svolgendo uno stage di 2 anni nei Laboratori del dr. Igor Jurisica, Associate Professor dei Departmenti di Computer Science e di Medical Biophysics, dell'Università di Toronto, nonché Direttore della Divisione di Cancer Informatics all'Ontario Cancer Institute/Princess Margaret Hospital di Toronto, Canada.

L'attività della dr.ssa Pastrello verte sulla raccolta delle gene-signature degli studi di espressione genica in sarcomi presenti in letteratura dal 2000 al 2010 al fine di combinare i dati per vedere se ci sono differenze sostanziali, signature migliori e soprattutto specifici pathway molecolari coinvolti. Inoltre, sta procedendo a una metanalisi dei dati raccolti allo scopo di creare una super-signature raggruppando il numero maggiore di campioni possibile.

GEORGE MASON UNIVERSITY, MANASSAS, VIRGINIA, STATI UNITI

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.

In quest'ambito, a una ricercatrice del CRO di Aviano (**Dr.ssa Dania Benedetti**) è stata assegnata dall'Istituto Superiore di Sanità una borsa di studio biennale da svolgersi presso il Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine della George Mason University. La Dr.ssa Benedetti si è occupata del progetto "Phosphoproteomics in chronic lymphocytic leukemia: identification of pathways characterizing disease subsets with

peculiar clinical-biological features”, il quale verrà svolto a ponte tra il Laboratorio di Fosfoproteomica della George Mason University a Manassas, Virginia, diretto dal Prof. Lance Liotta ed il Servizio di Onco-Ematologia Clinico-Sperimentale del CRO di Aviano, diretto dal Dott. Valter Gattei. L’obiettivo di questo progetto è di analizzare il profilo di espressione proteico e fosfo-proteico in cellule neoplastiche purificate da campioni biologici di LLC, suddivisi sulla base della presenza o meno di una serie di fattori prognostici ed all’andamento clinico (stabile o rapidamente progressivo) della malattia. Lo scopo finale sarà quello di identificare le vie metaboliche e di segnalazione intracellulare che potrebbero essere responsabili della diversa prognosi e del diverso andamento clinico della malattia.

SHEBA MEDICAL CENTER E CTCI, ISRAELE

Il **29 e 30 marzo 2011** si è svolta una due-giorni di incontri e scambi scientifici con due eminenti specialisti israeliani, i professori **Shimon Slavin ed Eitan Friedman**, rispettivamente del **CTCI (Centro per le terapie cellulari e l’immunoterapia dei tumori)** e dello **Sheba Medical Center** (il maggior centro ospedaliero-universitario israeliano) di Tel Aviv. Lo scopo della collaborazione è favorire la ricerca genetica per individuare famiglie in cui, per caratteristiche proprie del patrimonio genetico alterato, si possono sviluppare tumori con frequenza e malignità particolari. Uno degli studi riguarda proprio il confronto genetico tra la popolazione del Friuli con quelle presenti in Israele (ebrei di origine europea o askenazi, di origine medio-orientale o sefarditi, e palestinesi). La possibilità di confrontare queste famiglie originarie da luoghi distanti geograficamente ma comunque dell’area mediterranea potrà permettere di identificare anche nuovi geni che svolgono un ruolo nello sviluppo dei tumori della mammella. Altre collaborazioni riguardano la possibilità di utilizzare nuovi farmaci che stimolano il sistema immunitario. È certo che dopo gli incontri che a breve si svolgeranno in Israele altre collaborazioni su tematiche di mutuo interesse si potranno concretizzare.

Il **12 e 13 settembre 2011** una delegazione di ricercatori del CRO (i Dr. i Paolo De Paoli, Alfonso Colombatti, Riccardo Dolcetti, Andrea Veronesi, Roberta Mestro, Luigi De Marco, Diego Serraino e Valter Gattei) ha visitato il **Chaim Sheba Medical Center a Tel Hashomer, Israele**, per approfondire la possibilità di progettualità comune all’interno del progetto collaborativo con Israele dal titolo **Terapie cellulari in oncologia molecolare** finanziato dalla Regione Friuli Venezia Giulia.

È stato finanziato il progetto “Defining the molecular pathway that underlie inherited predisposition to breast cancer in ethnically diverse Mediterranean Populations”. **PRINCIPAL INVESTIGATORS:**

Eitan Friedman (Susanne Levy Gertner Oncogenetics, Institute of Human Genetics, The Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel)

Alessandra Viel (Oncologia Sperimentale 1, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy)

PROGRAMMA GIOVANI RICERCATORI (PGR) YOUNG INVESTIGATOR PROGRAM (YIP)

Il PGR-YIP è un programma specifico che il nostro Istituto ha studiato e realizzato per offrire ai giovani ricercatori, sia borsisti che contrattisti, l’opportunità di fare esperienza formativa e di ricerca sia di base che traslazionale in campo oncologico in un Istituto Nazionale di eccellenza nello studio e cura dei tumori.

Il Programma, nato nel 2009, viene ridefinito ogni anno dalla Direzione Scientifica che si avvale di un Gruppo di Staff (YIP Group) formato da ricercatori senior dell’area sperimentale e clinica e dell’area della formazione nonché di un rappresentante (eletto) dei giovani ricercatori che possa portare la voce e le aspettative dei giovani.

In generale il programma ha lo scopo di:

- a) realizzare attività atte ad insegnare ai giovani ricercatori, nella fase iniziale della loro carriera, gli elementi essenziali per sviluppare progetti di ricerca oncologica, specialmente in ambito traslazionale;
- b) svolgere progetti di ricerca che consentano ai giovani ricercatori, che abbiano già acquisito i fondamenti della ricerca scientifica, di sviluppare ulteriormente le proprie competenze;
- c) svolgere attività atte a sviluppare, ove possibile, la cultura del trasferimento tecnologico e le interazioni con partner industriali;
- d) formare i giovani ricercatori a esporre adeguatamente in pubblico, sia come presentazione orale che come poster, i risultati del proprio lavoro;
- e) svolgere attività di preparazione dei giovani ricercatori alla stesura di lavori scientifici e “grant applications”.

Nel 2011 il programma ha previsto in particolare:

- La discussione e stesura finale del “Nuovo regolamento contratti art. 11” per la definitiva adozione avvenuta nel marzo 2011 con deliberazione del Direttore generale n. 54.
- Successivamente, in considerazione del fatto che i giovani ricercatori che affluiscono in Istituto provengono da diverse regioni di Italia e anche dall'estero e per frequentare l'istituto devono sostenere spese di vitto e alloggio, sono stati rideterminati i compensi relativi ai contratti di ricerca e alle borse di studio di formazione e ricerca, innalzando le cifre di ogni livello per adeguarle agli aumenti del costo della vita;
- Emissione di avvisi di pubblica selezione per l'assegnazione di borse di studio di diversi livelli;
- Emissione di avvisi pubblici di selezione per l'assegnazione di contratti di ricerca di diversi livelli;
- Stage all'estero assegnati a promettenti ricercatori presso il Princess Margaret Hospital di Toronto (Canada), presso la George Mason University di Manassas-NY (USA) e i Cold Spring Harbor Laboratories (USA).
- Organizzazione di corsi interni di formazione per l'acquisizione o il potenziamento di abilità specifiche nei campi di interesse delle varie tipologie di ricercatori e in diversi settori di ricerca di base, clinica o traslazionale;
- Emissione di bandi di concorso intramurali riservati a Giovani ricercatori per l'assegnazione di grants finalizzati finanziati con quota 5x1000. I grants in concorso erano di 2 tipi:
- Il **Grant A** prevedeva la stesura di mini progetti di ricerca da potersi realizzare nell'arco di 12 mesi focalizzati su un aspetto specifico nell'ambito di alcune tematiche della ricerca di base. Il grant era rivolto a ricercatori del Dipartimento di Oncologia Molecolare e Ricerca Traslazionale (DOMERT), dei Laboratori diagnostici e per le Terapie Cellulari.

I progetti dovevano essere presentati alla commissione appositamente nominata tramite sessione in power point di 3 diapositive e venivano valutati dalla commissione, in base a parametri precisi decisi prima delle presentazioni. I grant a disposizione erano 2 di importo pari Euro 15.000,00= per vincitore;

- Il **Grant B** era rivolto a giovani ricercatori delle strutture operative a prevalente indirizzo clinico ed era finalizzato alla realizzazione di attività di formazione (stage) volte all'acquisizione di abilità/tecniche particolari o finalizzati alla partecipazione a corsi/convegni di alto livello. Le domande venivano valutate mediante criteri e parametri specifici dal Direttore Scientifico. I grant di Euro 2.500,00= ciascuno a disposizione erano 4 e dovevano essere utilizzati entro un anno dalla comunicazione ai vincitori.
- Il **3 e 4 maggio 2011 i giovani ricercatori del CRO** di Aviano hanno dato vita alla Seconda Edizione dello “**Young Investigator Event**”, una riunione scientifica nel corso della quale hanno presentato i risultati delle loro ricerche. L'evento, come la Prima Edizione, è stato organizzato autonomamente dagli stessi giovani ricercatori, favorendo la visibilità per quei ricercatori non strutturati (cioè con borse di studio o contratti a tempo determinato) che danno un contributo significativo sia alla produzione scientifica del CRO, sia alla divulgazione dei risultati delle ricerche all'esterno dell'Istituto. A testimonianza dell'elevato livello di qualificazione dei giovani relatori, l'evento è stato accreditato secondo il sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM) e si è sviluppato in due pomeriggi per dare modo a undici relatori di presentare e discutere i risultati dei loro studi. La connotazione traslazionale ha rappresentato

il comun denominatore delle giornate, ben rappresentando l'incrocio delle diverse professionalità presenti in Istituto e a testimonianza di come il lavoro dei giovani ricercatori sia trasversale all'interno dei Dipartimenti dell'Istituto (dalla Direzione Scientifica ai Dipartimenti legati alla Clinica, dalla Biblioteca Scientifica e per i pazienti al Dipartimento di Ricerca).

BOARDS EDITORIALI

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

D. Aldinucci	“The Open Pathology Journal” “International Scholarly Research Network (ISRN) Hematology”
M.A. Annunziata	“Giornale Italiano di Psico-Oncologia”
E. Bidoli	“The Open Public Health Journal”
A. Carbone	“Blood” “American Journal of Hematology”
D. Crivellari	“BMC Cancer”
V. De Re	“Translational Medicine: Current Research” “Lymphoma” “World Journal of Gastrointestinal Oncology”
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” “Clinical Sarcoma Research”
R. Sorio	“Tumori Femminili”
U. Tirelli	“Cancer and Aging” “Hematological Oncology” “Journal of Cancer Survivorship” “Cancer Therapy” “Chemotherapy Research and Practice”
G. Toffoli	“Journal of Chemotherapy” “The International Journal of Biological Markers” “Journal of Drug Metabolism & Toxicology” “Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis”
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. Mauro DELENDI	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 CICCIO	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.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

Ufficio di segreteria:

Dr. S. Frustaci, Segreteria scientifica

Sig.ra M.E. Gislone, Segreteria amministrativa

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 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 dell'11/3/2005 il Comitato Etico dell'Istituto è stato confermato ed integrato in conformità al Decreto Legislativo 211 del 24/6/2003 "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 BIANCATI	Esperto in materie infermieristiche – CRO Aviano
Dr.ssa Marilena BONGIOVANNI	Presidente, Associazione Nazionale Guariti O Lungoviventi Oncologici (ANGOLO), Aviano

Dr. Mauro DELENDI	Direttore Sanitario – CRO Aviano
Dr. Paolo DE PAOLI	Direttore Scientifico - CRO Aviano
Prof. Maurizio D'INCALCI	Direttore 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, hanno portato ad un approfondimento etico - scientifico della tematica della sperimentazione e rappresentano un bagaglio culturale ormai non trascurabile dell'Istituto.

	2009	2010	2011
Protocolli valutati	64	52	60
Pareri favorevoli	59	49	55
Pareri unici	5	4	3

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, afferiscono 6 Data Managers, 3 Infermiere di Ricerca ed una Segretaria/Data Manager. Tale personale è prevalentemente non strutturato, ma in fase di stabilizzazione con diverse modalità.

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.102 studi clinici attivi nell'arruolamento di pazienti per complessivi 1.193 pazienti arruolati o ancora in trattamento nel corso del 2011 e N. 58 studi chiusi per l'arruolamento, ma attivi per il follow-up, per complessivi 1.289 pazienti. L'Ufficio Clinical Trials gestisce pertanto complessivamente N. **160 studi** per complessivi **2.482 pazienti** in trattamento o follow-up.

L'Ufficio Clinical Trials svolge la sua attività nell'ambito del Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica in base ad un regolamento proprio e con il 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.

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 pre-

ventivo 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

GRUPPO BIOBANCA PER LA GESTIONE DELLA BANCA BIOLOGICA DEL CRO

Presidente: Dr. P. De Paoli

Coordinatore: Dr. A. Steffan

Steering Committee	Gruppo Operativo	Gruppo esecutivo
Belluco C.	Belluco C.	Canal B.
Canzonieri V.	Dolcetti R.	Canzonieri R.
Baldassarre G.	Freschi A.	Cervo S. (RGQ)
De Marco L.	Giorda G.	Perin T.
Dolcetti R.	Maestro R.	Ricci R.
Gattei V.	Maiero S.	Steffan A.
Maestro R.	Massarut S.	Zanolin S.
Polo Grillo B.	Rossi F.	
Spina M.	Sartor F.	
Toffoli G.	Spessotto P.	
Steffan A.	Tederschi R.	
Cannizzaro R.	Bearz A.	
	Tutti i membri del gruppo esecutivo	

Segretaria dei Gruppi: F. Lollo, Direzione Scientifica

Descrizione

La Biobanca del CRO è un Servizio di raccolta e conservazione di campioni biologici umani e relative informazioni (anagrafiche, anamnestiche, cliniche e biologiche), collezionati al momento della diagnosi e nei successivi stadi terapeutici, finalizzato a sostenere la ricerca scientifica in campo oncologico e con implicazioni di tipo clinico-diagnostico.

Tale struttura è di fondamentale importanza per un Istituto Scientifico quale è il CRO, in quanto permette di favorire la Ricerca Traslazionale, fungendo da ponte tra la Clinica e la Sperimentazione.

Risultati e prodotti conseguiti

Nel 2011 la Biobanca ha gestito la raccolta del materiale biologico proveniente da diverse Strutture dell'Istituto, permettendo di ottenere una casistica rappresentativa di numerose patologie oncologiche. In particolar modo la collaborazione con i Dipartimenti chirurgici ha permesso di implementare la raccolta dei campioni relativi a tutte le patologie oncologiche da sottoporre ad intervento chirurgico (prelievi ematici ed, ove possibile, tissutali). Tutte le fasi del processo, dalla raccolta alla preparazione e lo stoccaggio, sono state messe a punto secondo standard di Qualità e nel rispetto della normativa vigente.

Nel primo trimestre dell'anno sono terminati i lavori per la realizzazione di un locale di circa 100 mq adibito allo stoccaggio in sicurezza del materiale biologico della Biobanca e che prevede un sistema di gestione dei rischi derivanti dallo stoccaggio in azoto liquido. Al suo interno è stato installato un 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. Grazie a questo software il monitoraggio della temperatura può essere effettuato in tempo reale anche dai laboratori ed essere integrato con l'impianto di allarme già in uso nell'Istituto. L'accesso alla stanza prevede il riconoscimento dell'impronta digitale, cosicché solamente gli operatori della Biobanca e della Sicurezza possono entrare al suo interno. Il 16 Aprile la Biobanca ha organizzato un congresso per l'inaugurazione di questo locale a cui hanno partecipato relatori di rilevanza nazionale, come l'Assessore Regionale alla Salute, il Responsabile dell'Unità di Bioetica dell'Istituto Superiore della Sanità ed il Presidente della Rete italiana di biobanche oncologiche (RIBBO).

Nel 2011 la Biobanca del CRO è stata presentata anche a livello mondiale grazie alla partecipazione all'“ISBER 2011 Annual Meeting and Exhibits” di Washington.

Attività previste

Nel corso del 2012 si prevede di organizzare un sistema di procedure ed agreement per il trasferimento dei campioni ai ricercatori, al fine di completare l'intero processo del biobanking.

Parallelamente verrà implementato un progetto pilota, in collaborazione con l'Oncologia Medica C, per l'organizzazione di una raccolta di campioni biologici trasversale alle diverse Strutture. L'obiettivo è quello di ottenere per ogni paziente una serie di campioni biologici, raccolti nelle diverse fasi del percorso di cure (pre- e post-trattamento) così da ottenere un patrimonio biologico della storia della malattia. Le patologie individuate per questo progetto sono le neoplasie ginecologiche e della mammella.

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

Nell'anno 2011 la Direzione Scientifica del CRO Aviano ha dato continuità alla strategia di promozione delle tecnologie trasferibili al mercato.

A tal fine, sul sito web d'Istituto, lo spazio dedicato al trasferimento tecnologico è stato ampliato nei contenuti e nelle funzionalità. È difatti possibile sfogliare, da Homepage cliccando "news on technology transfer", una serie di schede illustrative d'interesse per le imprese biotech. Si tratta di brevetti e licenze, di dispositivi medici e prodotti per la ricerca, di opportunità progettuali e iniziative spin off già lanciate. Brevi notizie d'attualità e una rassegna sulle attività formative offerte completano la rinnovata sezione online. Tutti i contenuti sono condivisibili sui principali network sociali come Facebook, Twitter o LinkedIn. Maggiori informazioni:

http://www.cro.sanita.fvg.it/RICERCA/TXT_TECHNOLOGY_TRANSFER.HTM#50

Si è fornito sostegno specifico in materia di ricerche orientate al mercato, divulgando attraverso la Newsletter della Direzione Scientifica opportunità e bandi di trasferimento tecnologico come Working Capital Telecom Italia, cui per la prima volta hanno partecipato vari ricercatori del CRO, nonché con attività seminariale interna ("Technology transfer: dinamiche spiegate tramite case study, la brevettazione in biomedicina e biotecnologie", 19.4.2011) pensata innanzitutto per giovani scienziati e imprenditori del futuro, già al centro dello Young Investigator Programme varato ad Aviano.

Il CRO inoltre ha collaborato all'implementazione di EasyMob, progetto di domotica ospedaliera finalizzato a un sistema per utenti, specie se con disabilità motoria o percettiva, che ne agevoli l'orientamento all'interno di ambienti confinati e l'accesso ai servizi. EasyMob nasce dalla collaborazione di un pool di aziende e centri di ricerca, tradottasi in proposta premiata, su base competitiva, tramite ingenti finanziamenti POR-FESR. Maggiori informazioni:

www.easymob.eu

Alcune disclosure inventive hanno condotto a nuova attività brevettuale: per esempio, l'avvenuto deposito di una domanda inerente marcatori del melanoma umano, la predisposizione di un ulteriore brevetto sulla rivelazione in elettroimpedenziometria dei processi di aggregazione piastrinica e formazione del trombo in condizione di flusso, o ancora la concretizzazione di un accordo per la licenza non esclusiva di anticorpi a ReliaTech G.m.b.H., biotech tedesca.

I Laboratori dell'Istituto hanno attivato una collaborazione con ARETA S.r.l, finalizzata alla produzione di reattivi diagnostici derivati da concentrati piastrinici scaduti e, a più lungo termine, di prodotti terapeutici.

Il dr. Valter Gattei ha impartito, nell'ambito del Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche dell'Università del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, il Corso Integrato "Professione Biotecnologo - Processi Innovativi e Brevetti", cui ha partecipato come relatore il dr. Ermes Mestroni ("Dai laboratori di ricerca al business: il trasferimento tecnologico", 30.11.2011-02.12.2012).

ATTIVITÀ EDITORIALE

La Direzione Scientifica del CRO si occupa delle attività editoriali dell'Istituto in particolare per quanto riguarda la produzione di materiale scientifico per i clinici e ricercatori, materiale informativo di carattere divulgativo per pazienti e familiari e la realizzazione editoriale di materiale di vario genere fondamentale per l'attività di comunicazione scientifica del personale sanitario e di ricerca.

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 dal 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. Realizzazione della Relazione Clinico Scientifica
2. Produzione del trimestrale CROnews
3. Realizzazione di libri volti a dare voce alle testimonianze di pazienti e cittadini
4. Produzione della collana CROinforma. Piccole guide
5. Creazione di depliant e opuscoli
6. Composizione di poster per convegni e congressi
7. Trattamento di grafici o immagini relative ad articoli scientifici
8. Creazione di bibliografie per articoli scientifici
9. Newsletter della Direzione Scientifica
10. Aggiornamento dell' "area scientifica" del sito web istituzionale

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 del 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

Il progetto editoriale che ha caratterizzato il 2011 in tema di "dar voce alle storie dei pazienti" è in linea con la tradizione, in particolare con i precedenti "*Passaggio al CRO*", 2006 e le prime 2 edizioni di "*Caro GAS volevo dirti che...*" (2002, 2004). Nel 2011 è stata ultimata la pubblicazione relativa all'ultima raccolta di testimonianze che i pazienti lasciano scritte nel librone-diario di bordo collocato nell'atrio del CRO. "*Continueranno a fiorire stagioni: pensieri raccolti in un istituto tumori da giovani studenti*" è il titolo del lavoro la cui caratteristica consiste nel fatto che i frammenti e le testimonianze di pazienti e operatori – anche non strettamente coinvolti nella relazione di cura – sono state selezionate dal personale giovane "a progetto" della biblioteca e illustrato dagli studenti dell'Istituto d'Arte Galvani di Cordenons. E' stato presentato in occasione della manifestazione Pordenonelegge.it 2011 insieme a tre pubblicazioni curate dall'Area Giovani e appartenenti alla serie CROinforma. Piccole guide.

La novità più importante del 2011 è però la realizzazione del primo Convegno di Medicina Narrativa al CRO "Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina". In tale evento, progettato per essere annuale, manifestazione di un preciso impegno dell'Istituto sul fronte della "Evidence based Medicine" come parte del più vasto programma di Patient Education al CRO, una specifica presentazione è stata dedicata alla tradizione

CRO del dar voce alle testimonianze dei pazienti. Sarà curato un libro degli Atti di tale evento. Il coinvolgimento degli studenti del Liceo artistico Istituto d'arte Galvani è proseguito sul fronte del coinvolgimento degli studenti nel produrre il logo della Patient Education, concetto complesso che va ben oltre il vecchio significato dell'educazione terapeutica di carattere uni-direzionale e si identifica con un'idea della medicina in cui pazienti e operatori assieme costruiscono il percorso di cura più confacente a ogni singolo paziente all'insegna della sobrietà e del sia del sapere evidence based sia, per quanto possibile e opportuno, delle preferenze dei pazienti.

4. PRODUZIONE DELLA COLLANA CROINFORMA. PICCOLE GUIDE

Anche l'attività editoriale di questa collana è ormai parte integrante del programma di Patient Education che nel 2011 è diventato un programma di Formazione sul campo degli operatori che vi han partecipato – Gruppo multiprofessionale e multidisciplinare di operatori non solo sanitari, pazienti e volontari inclusi - volto al miglioramento della comunicazione. Nello specifico, lo “Scrivere per e con i pazienti” è la concretizzazione di un importante impegno di tipo educativo alla diffusione dell'informazione su ciò che si fa al CRO in tema di “ricerca che cura” e alla ricerca del coinvolgimento dei pazienti tramite la loro partecipazione in fase di progettazione e di valutazione pre-stampa dei libretti-guide. Nel 2011 ne sono stati stampati 10 su buona parte degli argomenti programmati e, in parte, su nuovi argomenti proposti dagli autori nel corso dell'anno o richiesti dalla componente pazienti del gruppo. Vi è stata molta cura nel garantire l'omogeneità dei libretti-guide per quanto riguarda il formato editoriale tipico della collana CROinforma e, al contempo, la diversità di contenuti e target rispecchiata dalle diverse sezioni-serie. Vi è stata una intensa collaborazione fra il gruppo allargato dello stile comunicativo, composto anche da pazienti e volontari - che ha lavorato al raggiungimento degli obiettivi di comprensibilità, stile comunicativo efficace, editing e impaginazione adeguati - e gli autori che hanno dovuto più volte impegnarsi a scrivere, riscrivere, spiegare, validare...E' in questo che consiste la bi-direzionalità del concetto di Patient Education.

Di seguito l'elenco delle pubblicazioni stampate nel 2011:

1. Cervo S., De Paoli P., Steffan A., Canzonieri V., Rovina J. La Biobanca del CRO: guida per un contributo consapevole alla Ricerca CROinforma. Piccole guide. *Serie La ricerca che cura (2)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
2. Dal Maso L., Serraino D. La guarigione dal tumore: aumentano le persone che vivono dopo la diagnosi di malattia CROinforma. Piccole guide. *Serie Informazioni Scientifiche (4)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
3. Durante C. La terapia anticoagulante orale: guida pratica per il paziente CROinforma. Piccole guide. *Serie Percorsi di cura (3)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
4. Fratino L., Serraino D., Giacalone A., Channoufi L., Tirelli U. Anziani e tumori: prendersi cura del paziente anziano con malattie neoplastiche CROinforma. Piccole guide. *Serie Informazioni Scientifiche (5)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
5. Mascarin M., Truccolo I., Tomietto F., De Re M. Zero negativo. Un colpo speciale CROinforma. Piccole guide. *Serie Area Giovani (3)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico; Avis, 2011.
6. Mascarin M., Bassi I., Fedrigo F., Merighi A., Russo A., Santambrogio C. Radio Trolla. Un viaggio tra sogno e realtà CROinforma. Piccole guide. *Serie Area Giovani (2)*, Aviano, L'Omino Rosso, 2011.
7. Mascarin M., Capone D., Elia C., Cirillo T. R., Cipolat Gotet E., Giacomello E., Truccolo I., Garofalo M., Godeassi A., Rossetti A. Colora la tua linfa CROinforma. Piccole guide. *Serie Area Giovani (1)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
8. Michieli M., Rupolo M., Mazzucato M., Durante C., Tassan Got F., Zanolin S. La Chemioterapia ad Alte Dosi con reinfusione di cellule staminali emopoietiche. Parte prima. Che cos'è e come nasce: informazione per il paziente CROinforma. Piccole guide. *Serie Percorsi di cura (2 - parte prima)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
9. Michieli M., Rupolo M., Mazzucato M., Durante C., Tassan Got F., Zanolin S. La Chemioterapia ad Alte Dosi con reinfusione di cellule staminali emopoietiche. Parte seconda. Raccolta di cellule staminali CROinforma. Piccole guide. *Serie Percorsi di cura (2 - parte seconda)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
10. Serraino D., Bidoli E., Birri S., Dal Maso L., Polesel J., Polesel J., Talamini R., Zucchetto A. I tumori in



Friuli Venezia Giulia. Conoscere per Prevenire CROinforma. Piccole guide. *Serie Informazioni Scientifiche (3)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.

11. Trucolo I., Ciolfi L., Michilin N., Giacomello E., Parro A., Turrin O., Cipoat Mis C., Mazzocut M., Guarin N. Guida ai servizi della Biblioteca Scientifica e per i Pazienti del CRO CROinforma. Piccole guide. *Serie Istruzioni all'uso di... (1)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.

Il 18 gennaio 2011 vi è stata una **conferenza stampa** per presentare il programma di “Patient Education” e , in particolare, dello “Scrivere per e con i pazienti” e le guide della stessa collana già pubblicate nel 2010 o, antesignane dello stile, nel 2009, e precisamente:

1. Annunziata M. A., Muzzatti B., Giovannini L., Bianchet K. Dopo il cancro: aspetti psicosociali e qualità di vita CROinforma. Piccole guide. *Serie Percorsi cura (1)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2010
2. De Paoli P., Bearz A., Belluco C., Canzonieri V., Cervo S., Colombatti A., De Giacomi C., De Re V., Dolcetti R., Fornasarig M., Maestro R., Mazzucato M., Michieli M., Steffan A., Toffoli G., Viel A. Dalla Biologia alla Medicina. Perché la ricerca è necessaria per curare i tumori CROinforma. Piccole guide. *Serie La ricerca che cura (1)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2010
3. Ferrarin E., [per il CIFA], Zanco M., Baldo P., Cecco S., Basaglia G., Cannizzaro R., Rupolo M., Buonadonna A. Conosciamo e utilizziamo bene gli antibiotici CROinforma. Piccole guide. *Serie CIFA (2)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2010
4. Fornasarig M., Viel A. Registro tumori ereditari del colon retto. Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer (HNPCC): aspetti clinici CROinforma. Piccole guide. *Serie Informazioni Scientifiche (1)*, Avia-

no, Centro di Riferimento Oncologico, 2010

5. Viel A. La predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio. Informazioni e suggerimenti per famiglie a elevato rischio genetico CROinforma. Piccole guide. *Serie Informazioni Scientifiche (2)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2010
6. Biblioteca Scientifica e per i Pazienti CRO Aviano. Scusi... posso avere un'informazione? Guida all'uso del territorio intorno al CRO Seconda edizione (Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2009.
7. Bortolussi R., Zotti P., De Cicco L. Come affrontiamo il dolore al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2009.
8. Ferrarin E., [per il CIFAV], Baldo P., Vaccher E, Franchin G., Cannizzaro R., Godeassi F. La mucosite orale (stomatite). Guida pratica per limitare i disturbi del cavo orale (bocca, gola) che si possono manifestare durante la terapia oncologica CROinforma. Piccole guide per l'informazione al paziente. *Serie CIFAV (1)*, Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2009.
9. Serraino D., Bidoli E., De Paoli A, Zucchetto A., Dal Maso L., Polesel J., Talamini R. I tumori in Friuli Venezia Giulia. Conoscere per Prevenire Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2009.

Il sotto gruppo ad hoc per la "Valutazione dello Stile Comunicativo dell'informazione ai pazienti e della soddisfazione", di carattere multiprofessionale e multidisciplinare (psicologi, farmacisti, bibliotecari, pazienti e volontari), oltre alla valutazione in fase pre-stampa dei libretti della collana CROinforma e su testi relativi alle testimonianze dei pazienti, ha lavorato alla predisposizione di un questionario unico semplificato per raccogliere i feedback dei lettori. Sono stati elaborati i questionari compilati di 2 fra i libretti pubblicati lo scorso anno e i risultati sono stati oggetto di una comunicazione a un convegno internazionale (Eahil, Istanbul 2011 <http://eahil2011.ku.edu.tr/sites/eahil2011.ku.edu.tr/files/ppt/istanbul_CipolatMis_CRO_ok.pdf>).

5. CREAZIONE DI DEPLIANT E OPUSCOLI

Realizzazione di depliant, opuscoli o altro materiale necessario a far conoscere all'interno o all'esterno del CRO le attività svolte, 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. 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 nel database in fase di sviluppo CIGNOweb in osservanza delle normativa vigente sul copyright.

6. 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.

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.

9. NEWSLETTER DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

La Newsletter della Direzione Scientifica è un foglio di informazine quindicinale che nasce per comunicare al personale scientifico di questo Istituto notizie utili all'attività dei nostri ricercatori.

La Newsletter raccoglie notizie sui bandi di finanziamento della ricerca erogati dalle più importanti istituzioni nazionali e internazionali, premi per i risultati raggiunti, competizioni e finanziamenti per la promozione del trasferimento tecnologico. Allo stesso tempo, la Newsletter è anche un notiziario sulle iniziative di interesse scientifico che vengono organizzate all'interno del Centro di Riferimento Oncologico, al suo interno infatti si può trovare il calendario degli eventi formativi, dei seminari in oncologia organizzati dalla Direzione Scientifica, l'elenco delle sperimentazioni approvate periodicamente dal Comitato Etico Indipendente, i bandi di concorso per contratti e borse di studio.

Nel 2012 la Newsletter è arrivata al suo quarto anno di pubblicazione ed è disponibile esclusivamente per i ricercatori del CRO. Collaborano alla sua realizzazione il personale della Direzione Scientifica e della Biblioteca Scientifica e per i Pazienti.

10. AGGIORNAMENTO DELL' "AREA SCIENTIFICA" DEL SITO WEB ISTITUZIONALE

Una delle attività editoriali della Direzione Scientifica consiste nell'aggiornamento dell' "area scientifica" del sito web istituzionale. Al suo interno si possono trovare informazioni utili sull'attività di ricerca che viene svolta al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano e ai servizi offerti dalla Direzione Scientifica, ad esempio: Biblioteca Scientifica e per i Pazienti, Technology Transfer, Centro Attività Formative, Database della Ricerca, Core Facilities. Parte importante dell'area scientifica è quella dedicata all'informazione dei pazienti, che rientra nell'ambito del progetto Patient Education. All'interno dell' "area scientifica" del sito sono disponibili i numeri della collana CROinforma, una serie di risorse informative e divulgative su diversi aspetti della malattia oncologica pubblicati dal CRO.

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.

CRONews

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.

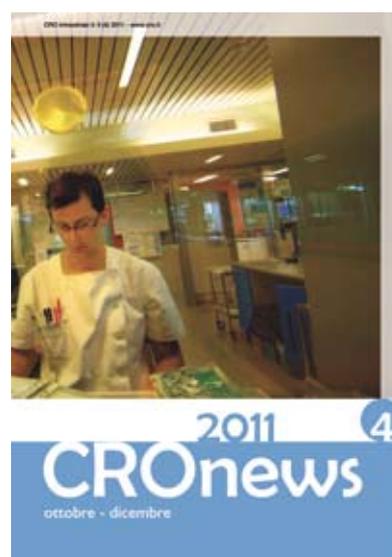
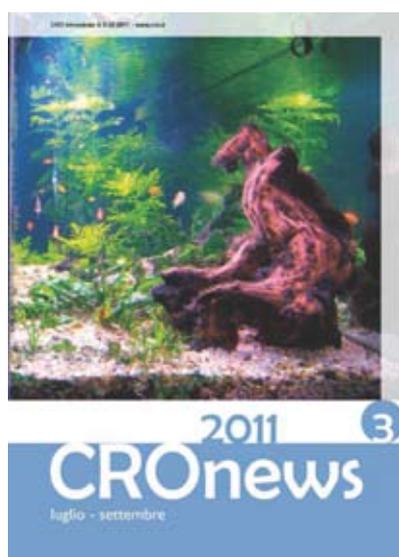
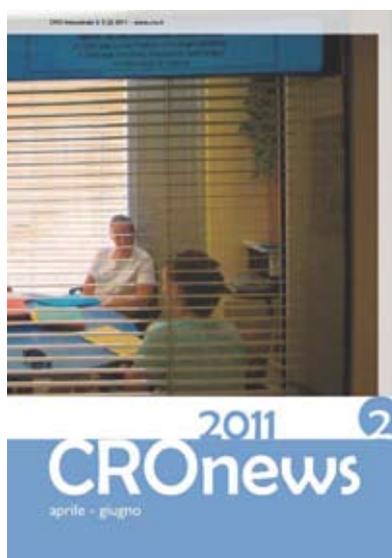
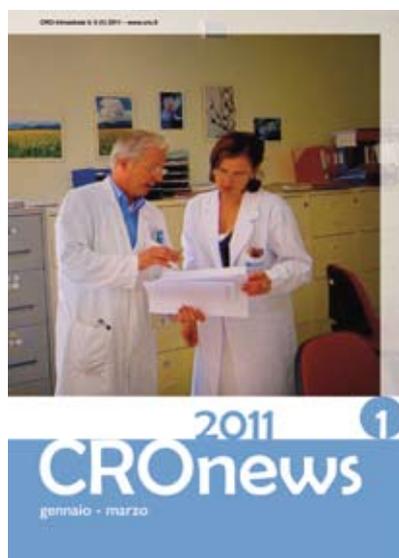
La pubblicazione è formata da varie sezioni in cui il lettore può trovare informazioni utili sull'Istituto e sulle Associazioni di volontariato che ruotano attorno ad esso e rientra tra le iniziative intraprese dall'Istituto, già da anni, per "umanizzare", in collaborazione con le Associazioni di volontariato, 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; 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.



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 il 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.

Le Associazioni che hanno collaborato attivamente al CRO nel 2011 sono:

Associazione Italiana Leucemie (**AIL**) Sezioni di Pordenone e Pramaggiore; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (**AIRC**); Associazione Nazionale Donne Operate al Seno (**ANDOS**) Sezione di Pordenone; Associazione Nazionale Guariti o Lungoviventi (**ANGOLO**); Associazione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS (**ANLAIDS**), Associazione Italiana per la Lotta contro i Tumori (**LILT**); Associazione **GIULIA**; Associazione **INSIEME**; Fondazione **BIASOTTO**; Associazione **LUCA**; Associazione **FEDERICA PER LA VITA**; Associazione **ROSARIO SCARPOLINI**; Associazione **SOROPTIMIS** International-Club di Pordenone.

Una menzione particolare va all'Associazione **VIA DI NATALE** che collabora con l'Istituto da quasi 30 anni. L'Associazione dà il suo supporto ai pazienti e familiari ricoverati al CRO accogliendoli gratuitamente nei confortevoli appartamenti della Casa di Natale 2 adiacente l'Istituto, dotata anche di un piano intero dedicato a Hospice.

Le Associazioni che operano al CRO interagiscono in modo armonico completandosi a vicenda così da riuscire a dare un valido sostegno ai pazienti e ai loro familiari.

Alle associazioni già nominate vanno aggiunte Associazioni di Donatori di sangue che svolgono un lavoro costante e capillare nel territorio di informazione, promozione e organizzazione delle attività di donazione e per la raccolta di sangue e emoderivati fondamentale per garantire il fabbisogno all'Istituto e anche al territorio circostante. Collaborano con il CRO l'Associazione Volontari del Sangue (**AVIS**), l'Associazione Friulana Donatori di Sangue (**AFDS**), la Croce Rossa Italiana (**CRI**), il Gruppo Autonomo Donatori di Sangue di **Orsago e Cordignano** e l'Associazione Donatori di Midollo Osseo (**ADMO**).

Dirigente Amministrativo Bibliotecario:

Assistente Amministrativo:
Coadiutore amministrativo (part-time):
Aus. Spec. Socio-Assistenziale:
Personale a contratto della Direzione Scientifica:
Collaboratori a progetto:

Dr.ssa I. Truccolo

Sig.ra L. Ciolfi
Sig.ra O. Turrin
Sig. A. Parro
Dr.ssa N. Michilin
Nicolas Gruarin (Borsista); Collaboratori a progetto (varie tipologie e in condivisione):
Chiara Cipolat Mis, Elena Giacomello,
Mauro Mazzocut, Emanuela Ferrarin

Premessa: le parole chiave dell'anno 2011

Nel 2011 la Biblioteca ha mutato volto e non solo in senso fisico: si è trasferita nei nuovi locali ed è avvenuto il passaggio da Biblioteca CRO a Biblioteca "hub", cioè capofila, del BIVAP, ovvero della Biblioteca Virtuale dell'Area Vasta Pordenonese.

Anche se la luce naturale non abbonda nei nuovi locali, i colori degli arredi, combinati a quelli delle pareti, riescono a dare un'idea di ambiente spazioso e luminoso e a differenziare gli spazi in modo funzionale alle attività. L'obiettivo è di creare le condizioni perché ognuno possa trovare il suo spazio, "la sua biblioteca".

In questo anno sono state potenziate anche azioni importanti come quella del Gruppo Patient Education e quella editoriale della collana Croinforma, rivolta a pazienti e cittadini.

Meritano attenzione le seguenti attività, fra quelle **realizzate nell'anno 2011 in riferimento agli obiettivi fissati** in sede di bilancio e progettualità 2011 (cfr. Relazione Clinico Scientifica 2010, pag. 93):

1. Biblioteca Biomedica Virtuale di Area Vasta Pordenonese: nel 2011 questo obiettivo è stato perseguito con continuità e sono stati raggiunti i seguenti risultati:

- a. accoglimento delle 2 biblioteche di Pordenone (Ospedali Riuniti e Ass6) nel Polo di Trieste del Servizio Bibliotecario Nazionale (SBN), tramite la biblioteca CRO che vi aderisce dal 2006 in regime di convenzione;
- b. formazione congiunta – Aviano e Pordenone – alla catalogazione nel nuovo software acquisito dal sistema di Polo SBN, SOL (Sebina Open Library);
- c. supervisione alla catalogazione delle 2 biblioteche di PN in SOL-SBN da parte della biblioteca CRO;
- d. formazione congiunta – Aviano e Pordenone – alla catalogazione in WeCat, nuovo software per la realizzazione del database/portale per l'informazione ai pazienti CIGNOweb.it, progetto coordinato dal CRO;
- e. redazione e firma del protocollo d'intesa fra le 3 aziende a fine anno.

2. Riduzione ragionata numero degli abbonamenti in corso al fine di contenimento-riduzione costi: obiettivo strettamente legato al precedente in quanto collegato all'obiettivo della Biblioteca di Area Vasta. Nel 2011 ogni singola biblioteca ha effettuato un grosso lavoro di **verifica dell'utilizzo dei periodici** in abbonamento in base ai seguenti criteri: a) verifica dell'utilizzo fra gli operatori tramite sondaggio; b) monitoraggio delle statistiche di utilizzo dei periodici; c) verifica presenza dei vari titoli nei cataloghi di altre biblioteche e disponibilità di queste al document delivery; d) costo delle riviste. Si è così giunti a una riduzione di una ventina di titoli per quanto riguarda il CRO e a un conseguente contenimento dei costi. A livello congiunto, si è proceduto a una eliminazione dei duplicati cartacei in modo da possedere una sola copia in tutta la provincia. La collocazione del cartaceo, rispecchiata nel **catalogo collettivo online** (da realizzare nel 2012), è avvenuta in base alla seguente logica: al CRO il settore oncologico e scienze biomediche specialistiche correlate; alla biblioteca dell'Ospedale di Pordenone tutte le altre specialità; alla biblioteca dell'ASS6 l'ambito sociale e di organizzazione sanitaria. Per quanto riguarda l'accesso online invece, tale suddivisione non ha valore.

3. Coordinamento del Gruppo Patient Education e realizzazione attività previste nel programma condiviso, con **particolare attenzione ai rapporti internazionali**: questo obiettivo, prefissato a fine 2010, è stato ampiamente raggiunto e, a fine anno, è stato redatto uno specifico report relativo a questo punto.

In sintesi le attività svolte nei 5 sotto-programmi:

- i. **CROinforma piccole guide**: tale attività dello “Scrivere per e con i pazienti” è stata la concretizzazione di un importante impegno di tipo educativo alla diffusione dell’informazione su ciò che si fa al CRO in tema di ricerca che cura.
- ii. **Valutazione dello Stile Comunicativo dell’informazione ai pazienti e della soddisfazione**: un gruppo misto, composto da psicologi, farmacisti, bibliotecari, pazienti e volontari, ha lavorato alla revisione sistematica, in fase pre-stampa, dello stile comunicativo e dell’accessibilità dei contenuti informativi dei vari libretti, guide e depliant prodotti.
- iii. **Medicina Narrativa**: il 16 settembre 2011 si è tenuto il primo convegno al CRO di medicina narrativa dal titolo “Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina”. L’evento, stimolato dalle associazioni di volontariato, è partito dalla tradizione del CRO di dar voce alle testimonianze che i pazienti lasciano scritte nei diari di bordo. Ha visto relatori importanti che hanno impreziosito il convegno, un’intensa partecipazione, la volontà di realizzare il libro degli atti e di dare continuità annuale all’impegno e sviluppi.
- iv. **Incontri a tema con i pazienti**: si è progettato di realizzare incontri, con cadenza mensile, fra pazienti e familiari presenti in Istituto e medici-operatori sanitari, allo scopo di creare occasioni per apprendere e confrontarsi su argomenti medici di interesse dei pazienti.
- v. “Indagine sulla **percezione dell’assistenza ai pazienti, con particolare attenzione alle persone di altra nazionalità**”: su questo programma è stata acquisita l’approvazione del Direttore Generale, sono stati predisposti e tarati i questionari, è stato messo a punto il progetto e inviata un’informativa al Comitato Etico.

4. In tutte queste attività, che hanno comportato incontri, confronti, difficoltà... la Biblioteca Pazienti ha dimostrato di essere un elemento strategico per far sì che il motto “Nulla che riguardi i pazienti senza i pazienti” si concretizzi: luogo “neutro” rispetto ai vari reparti, aperto alle persone e ai loro mondi, connotato da una “cultura di servizio” e, per sua natura, luogo di sapere, naturale congiunzione fra ricerca e assistenza.

5. **Rafforzamento del servizio di accoglienza e informazione oncologica presso la Biblioteca Pazienti**, grazie alla presenza (part-time) di un’operatrice esperta a progetto afferente al CIFAV Onlus (Centro per l’Informazione sul Farmaco di Area Vasta), essenziale per rispondere a quesiti specifici relativi ai farmaci.

6. Progetto per un’**attribuzione più equa dell’Impact Factor normalizzato**: recependo le richieste di ricercatori e clinici di realizzare un’attribuzione più equa dell’Impact Factor Normalizzato (IFn, uno degli indicatori più considerati della produttività della ricerca scientifica) quale variabile di budget, il Direttore Scientifico ha disposto venisse realizzato un progetto per verificare la possibilità di raggiungere tale obiettivo. Partendo dall’analisi di quanto avviene in tale ambito in altri IRCCS italiani, sono state scelte 3 esperienze-tipo – IOV (Istituto Oncologico Veneto), Cro e Policlinico S. Matteo di Pavia – e, su questa base, è stato proposto di individuare un algoritmo di calcolo che desse il giusto riconoscimento all’impegno di ogni autore coinvolto nelle varie pubblicazioni scientifiche e relativa Unità di appartenenza (e non solo il primo autore CRO come accade nel metodo tradizionale). La collaborazione con il servizio informatico è essenziale per raggiungere tale obiettivo che sarà sviluppato nel 2012.

7. **Pubblicazione del libro di testimonianze dei pazienti**: già predisposto nel 2010, in collaborazione con l’Istituto Statale d’Arte di Cordenons, Il libro dal titolo *Continueranno a fiorire stagioni: pensieri raccolti in un istituto tumori illustrati da giovani studenti* è stato presentato con successo all’edizione 2011 di Pordenone-legge.it insieme ad altre opere prodotte dall’Area Giovani.

8. Pubblicazione n. **10 nuove Guide CROinforma**, a partire da quelle già in cantiere nell’ambito delle attività del Gruppo Patient Education. Diffusione e raccolta di feedback circa le Guide già pubblicate.

9. Aggiornamento e stampa della nuova **Guida della Biblioteca**. L'ultima edizione su stampa risale al 2006 ed è andata ad esaurimento. L'attuale, aggiornata e su nuovo format, fa parte della collana *CROinforma*, serie "Istruzioni per l'uso".

10. Messa a regime del nuovo software di **CIGNOweb.it**, banca dati del materiale informativo per i pazienti e cittadini. E' un obiettivo questo che, nel 2011, si inseriva nel progetto per la costruzione di un Sistema per l'Informazione Oncologica Nazionale (SION) coordinato dall'ISS, finanziato dal CCM/Ministero della Salute, CRO unità partner. Uno dei risultati è stato la pubblicazione del Manuale per la Comunicazione in Oncologia a cura di ISS e AIMaC (cfr. bibliografia), cui la biblioteca pazienti ha contribuito con vari capitoli.

11. Corso di formazione per lettori volontari: realizzato nel settembre 2011, in collaborazione con la Biblioteca Civica di Aviano e le Associazioni di volontariato, il corso, consistente in 8 incontri teorico-pratici tenuti da attori, bibliotecari, esperti di lettura ad alta voce, è stato seguito con interesse da una trentina di persone. Alla fine del corso si è costituito un gruppo di Lettori Volontari CRO, professionali, che garantisce una media di 3 incontri al mese di lettura per i pazienti. Già fin dai primi incontri, a fine 2011, è stato riscontrato un miglioramento nella performance dei lettori e nel gradimento dei pazienti.

12. Revisione procedure e istruzioni operative nell'ambito della certificazione ISO: prendendo spunto da un'osservazione emersa in sede di visita di certificazione, si è proceduto a un lavoro di revisione di tutta l'attività della Biblioteca (obiettivi, priorità, modalità di svolgimento). Sono state così completamente revisionate le due procedure esistenti, una relativa alla Biblioteca Scientifica, l'altra alla Biblioteca Pazienti; è stata redatta una nuova istruzione operativa volta a migliorare l'efficienza di gestione dell'Archivio delle Pubblicazioni dello Staff CRO. Procedere alla revisione delle procedure è stato un modo per passare da una concezione "burocratica" del processo di certificazione a una reale occasione per migliorare il proprio modo di lavorare.

Corsi di formazione agli utenti, pubblicazione articoli scientifici, aggiornamento pagina web, promozione audiolibri e musica per i pazienti sono invece obiettivi-attività che hanno subito un rallentamento nel 2011, risentendo dell'impegno su altri fronti.

I. Risultati di Performance: la biblioteca in cifre

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

Tipologia Risorse/Attività	Aspetti degli indicatori	2011	2010	2009	2008	2007
1. Periodici in abbonamento	a) Print only	10	25	50	72	70
	b) Online	5780	6100	6148	3440	3400
2. Document delivery (Richiesta e spedizione di articoli)	a) Art. richiesti a biblioteche esterne (e ottenuti)	484	603	588	387	569
	b) Art. spediti a esterni su richiesta	550	1110	965	944	1196
3. Testi per specialistici e per pazienti/cittadini	a) Biomedici e tecnico-amm.	790	743	533		
	d) Divulgativi sulla malattia	440	277	756	406	939
	e) Di svago per tutti	3040	3265	2843	223	171
	f) Area Giovani-St. Willy	1784	2225	1827	3700	1924
	g) Via di Natale		24	24	1733	1464
4. Ricerche bibliografiche	a) per utenti CRO	75	NR	NR	NR	NR
	b) per utenti esterni	67				
5. Archivio pubblicazioni CRO	N. record trattati (articoli, comunicazioni, rel. divulgative)	770	761	806	981	797

6. Archivio Letteratura Grigia	N. record trattati relativi a materiali corsi di formazione, tesi ecc...	176	127	156	141	117
--------------------------------	--	-----	-----	-----	-----	-----

II. Obiettivi per il 2012

1. Nuovo **CIGNOweb.it** online entro l'anno.
2. Continuazione del programma di Patient Education, realizzazione dei vari sotto-obiettivi:
 - a. **incontri a tema su argomenti medici con pazienti e familiari** presso Day Hospital e piano degenze: almeno 10 nell'anno 2012;
 - b. seconda edizione del convegno di **Medicina Narrativa (MN)** e prima edizione del Premio Letterario per Pazienti (collaborazione con servizio formazione, biblioteca civica di Aviano e associazioni di volontariato);
 - c. realizzazione libro degli atti della prima edizione 2011 del Convegno di MN, nella nuova serie "Atti di Convegno" della collana CROinforma;
 - d. indagine di percezione dell'assistenza al CRO con particolare attenzione alle persone di altra nazionalità. Rilevazione opinione operatori, pazienti e mediatori culturali (collaborazione con URP);
 - e. workshop con operatori sulla medicina complementare in oncologia;
 - f. guide *CROinforma*: almeno 5, accessibili anche online.
3. Incontri di **letture ad alta voce per pazienti** con il gruppo dei Lettori Volontari: almeno n. 3 al mese e creazione di un blog per la condivisione di spunti, riflessioni e appuntamenti.
4. Sperimentazione accesso internet wireless, PC e area per i pazienti.
5. Realizzazione di un'**attribuzione più equa dell'Impact Factor normalizzato** quale variabile di budget.
6. Corsi ECM di **formazione sul campo in Biblioteca** rivolti a medici e operatori sanitari quale elemento per migliorare l'Information Literacy in ambito sanitario e far conoscere le risorse disponibili online;
7. Biblioteca Biomedica Virtuale di Area Vasta Pordenonese (BIVAP):
 - a. Realizzazione catalogo collettivo online dei periodici con link resolver
 - b. Adesione a SBN delle 2 biblioteche sanitarie di Pordenone
8. **Archivio degli arretrati di CROnews** accessibile sul sito del CRO
9. Aggiornamento pagina web e creazione del **Blog della biblioteca**
10. Partecipazione a **convegni nazionali e internazionali** per presentare progetti e realizzazioni della biblioteca e costruire collaborazioni.

Le pubblicazioni più significative

- Truccolo I., Bogliolo A., Ricci R., Giacomini M., Pivetti S., Russell-Edu W., De Lorenzo F., Della Seta M., Colombo C., Bocchini G., Bufalino R., Pierotti M., Lombardo C., De Paoli P. CIGNOweb.it. Tumori 2011, 97 (1): 133-135
- Truccolo I., Colombatti A. Comunicare e valutare la scienza: chiarimenti sui concetti di Impact Factor, Indice di Citazione e Peer Review. Healthcare Professional Journal 2011, 1: 7-12
- Truccolo I., Bufalino R., Annunziata M. A., Caruso A., Costantini A., Cognetti G., Florita A., Pero D., Pugliese P., Tancredi R., De Lorenzo F. National Cancer Information Service in Italy: an information points network as a new model for providing information for cancer patients. Tumori 2011, 97 (4): 510-516

- Manuale per la comunicazione in oncologia. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2011, 9 (supp 2): 59-62, contributo in alcuni articoli, in dettaglio:
 - a. Truccolo I., Capone D. *Il materiale informativo per pazienti e familiari*: pagg. 59-62
 - b. Truccolo I. *L'informazione*: pagg. 13-19
 - c. Truccolo I, Colombo C. *La valutazione di qualità dell'informazione: materiali e siti web*: pagg. 58-75
 - d. Bufalino R., Truccolo I. *Il modello*: pagg. 44-47
 - e. Annunziata M.A., Truccolo I., Florita A. *Gli operatori dei punti informativi*: pagg. 86-95
- Cipolat Mis C., Capone D., Truccolo I. *L'evoluzione di un servizio di informazione ai pazienti*. Biblioteche Oggi 2011, 29 (8): 74-77

ATTIVITÀ DELLA
DIREZIONE SANITARIA

Direttore Sanitario:**Dott. Mauro Delendi**

tel. 0434 659432

e-mail: dirsan@cro.it

Personale clinico-scientifico:

Dirigenti Medici

Dr. R. Collazzo

Personale Amministrativo:

Collaboratore Amministrativo

Dott.ssa M. Masutti

Personale della Segreteria:

Coadiutore Amministrativo:

Sig.ra A. De Biasio

Operatore Tecnico per la Ricerca:

Sig.ra S. Cimolai, Sig.ra L. Panont,
Sig.a C. Ros**Il Direttore Sanitario**

Il Direttore Sanitario concorre al governo dell'Istituto e al processo di pianificazione e controllo delle attività attuando la "Clinical Governance", intesa come sistema integrato attraverso il quale l'organizzazione sanitaria è diretta verso lo sviluppo della qualità dell'assistenza per mezzo di:

- Chiare e dimostrate prove di efficacia;
- Valutazioni di efficacia ed efficienza dei processi;
- Integrazione e coordinamento delle attività proprie dell'area sanitaria, nonché tra queste e quelle delle altre aree operative dell'Istituto, in particolare la ricerca clinica e traslazionale;
- Controllo direzionale sulle attività clinico assistenziali sviluppate.

Il trattamento economico, lo stato giuridico, previdenziale e i requisiti richiesti per la nomina di Direttore Sanitario sono disciplinati dalle norme statali e regionali in vigore per le aziende del Servizio Sanitario.

Il Direttore Sanitario dirige i servizi sanitari sulla base dei principi della "clinical governance", sorveglia la qualità clinica delle prestazioni erogate e promuove il costante miglioramento delle stesse. E' responsabile degli aspetti igienico-organizzativi della struttura. Sovrintende ai percorsi di valorizzazione professionale del personale sanitario in coerenza con le previsioni delle vigenti leggi e degli specifici contratti collettivi.

Il Direttore Sanitario coadiuva il Direttore Generale nella definizione delle politiche aziendali finalizzate all'erogazione delle prestazioni sanitarie, all'appropriatezza delle stesse, alla qualità dei servizi ed all'accesso alle prestazioni. Formula, altresì, proposte e pareri al Direttore Generale sulle materie di propria competenza e lo coadiuva nella determinazione ed assegnazione dei budget ai dirigenti responsabili delle strutture sanitarie. Sorveglia l'andamento dei budget assegnati ai centri di attività e può intervenire suggerendo correttivi, ferma restando l'autonomia e la responsabilità dei direttori di struttura sul raggiungimento dei risultati, ovvero formulando proposte di modifica dei budget stessi.

Il Direttore Sanitario nell'esercizio dei compiti d'istituto aziendale assicura:

- l'analisi organizzativa dell'area sanitaria, evidenziando il fabbisogno di integrazione e di coordinamento al suo interno, nonché con l'area scientifica ed amministrativa;
- la coerenza dei processi di funzionamento interni, precisando il sistema delle responsabilità, e concordando le modalità di valutazione della loro efficacia e di rilevazione tempestiva degli eventuali malfun-

zionamenti;

- le attività necessarie al miglioramento continuo della qualità delle prestazioni erogate incluse quelle relative all'accreditamento istituzionale e volontario;
- il rispetto delle esigenze di gestione del rischio clinico, di cui è responsabile;
- la sorveglianza sui rapporti con le altre istituzioni sanitarie, per quanto di competenza;
- la definizione delle funzioni delegate per lo svolgimento delle attività di competenza e ne stabilisce l'ampiezza, gli obiettivi, gli indicatori di verifica e le modalità di rilevazione;
- la corretta definizione del fabbisogno formativo dell'area sanitaria;
- la coerenza dei percorsi di valutazione del personale con la mission e gli obiettivi dell'Istituto;
- il parere di competenza sugli atti di gestione aziendale al Direttore Generale;
- il proprio contributo alla definizione del budget da assegnare alle singole strutture ed alla relativa negoziazione;
- la partecipazione alle relazioni sindacali quale componente di parte pubblica;
- la partecipazione alle sedute del Collegio di Direzione e il funzionamento del Consiglio dei Sanitari.

Qualora ne ricorrano le condizioni può assumere l'interim, per un tempo massimo di sei mesi, nella direzione dei dipartimenti afferenti l'area sanitaria, nelle more della nomina del Direttore.

Il Direttore Sanitario svolge ogni altra funzione, ivi compresa l'adozione di atti a rilevanza esterna, attribuitagli dalla legislazione vigente, dal presente atto e dai regolamenti aziendali.

In caso di assenza o impedimento del Direttore Sanitario, le funzioni di rilievo strategico aziendale sono esercitate da un dirigente medico in possesso degli specifici requisiti, individuato dal Direttore Generale.

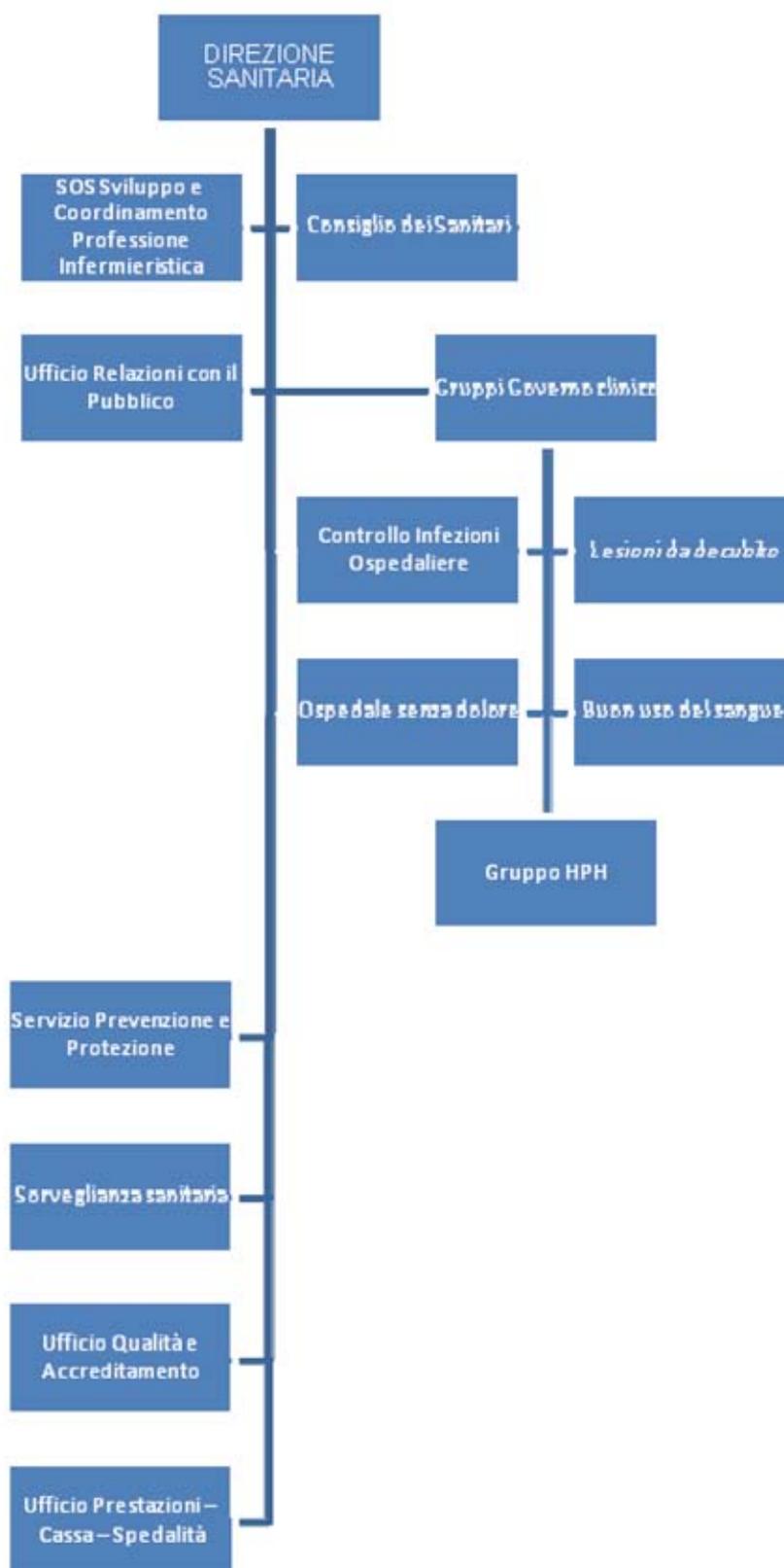
La segreteria

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, implementando l'utilizzo di supporti informatici e della posta elettronica per le comunicazioni interne ed esterne, diminuendo drasticamente la circolazione e l'archiviazione di documentazione cartacea.

La Direzione Sanitaria fornisce supporto alle unità operative anche con attività di verifica e consulenza per la compilazione della SDO ai fini dell'attribuzione dei DRG. Effettua il monitoraggio e la verifica dell'appropriatezza della modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie in riferimento alla tipologia di accesso (regime di degenza ordinaria, di Day Hospital, prestazione ambulatoriale), supporta le 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 2011 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 2011 sono state rilasciate circa 1500 copie di cartelle cliniche.

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.

S.O.S. 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:

1. Programmazione e gestione delle risorse infermieristiche, tecnico sanitarie, ausiliarie e alberghiere;
2. Dirige e gestisce le attività delle professioni sanitarie, nonché dell'assistenza infermieristica e delle attività di supporto alle stesse;
3. Predisporre con il Servizio formazione l'analisi dei fabbisogni formativi delle Professioni Sanitarie;
4. 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.

UFFICI DI STAFF ALLA DIREZIONE SANITARIA

UFFICIO RELAZIONI CON IL PUBBLICO

Dirigente: Dr. R. Biancat

Le funzioni 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 130 mostre d'arte nell'atrio di ingresso dell'Istituto, una ogni mese dell'anno.

Il Responsabile dell'URP è componente del Comitato Etico, 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.

Nel corso del 2011 sono stati gestiti circa 25 reclami.

UFFICIO SORVEGLIANZA SANITARIA DEL PERSONALE

Le attività svolte dall'Ufficio di Sorveglianza Sanitaria per l'anno 2011 sono state le seguenti:

- Supporto all'attività del Medico Competente / Autorizzato nella programmazione ed organizzazione delle visite preventive e periodiche, compilazione delle richieste degli accertamenti periodici (secondo protocolli regionali), predisposizione delle etichette "informatizzate" per gli esami ematochimici, gestione delle prescrizioni mediche, programmazione delle visite specialistiche richieste, aggiornamento del relativo sistema informatico.
- Supporto all'attività del Medico Competente sugli infortuni ed incidenti professionali (sorveglianza de-

gli infortuni secondo protocolli regionali a scadenze predeterminate) e gestione informatica dei relativi dati.

- Supporto all'attività amministrativa rispetto alle pratiche relative alle malattie professionali e alle richieste di riconoscimento di "causa di servizio", anche attraverso la stesura di relazioni.
- Programmazione ed esecuzione di interventi di immuno-profilassi vaccinale (antiepatite B, antitetanica, antinfluenzale); aggiornamento continuo dati INSIEL e schede personali.
- Controllo dell'infezione tubercolare attraverso lo screening antitubercolare preventivo e periodico del personale e dopo incidente professionale, con relativo aggiornamento della documentazione sanitaria personale ed informatica regionale.
- Riorganizzazione dell'archivio delle cartelle sanitarie del personale secondo il Dlgs 81/2008.
- Partecipazione alle attività di accreditamento all'eccellenza come membri operativi dei Team Ambiente e Gestione delle Risorse Umane.
- Partecipazione all'attività del gruppo "Monitoraggio e Prevenzione delle Cadute Accidentali".
- Attività di tutoraggio per gli Studenti del II anno del Corso di Laurea in Assistenza Sanitaria.
- Supporto all'attività del Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale per quanto di competenza, 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 (Dlgs. 81/2008).
- Attività di sopralluogo ai sensi del d.lgs 81/2008.

Schema riassuntivo attività anno 2011:

	Totale
Visite Medico Competente	495
Visite Medico Autorizzato	90
Sopralluoghi compatibilità att. gravidanza	24
Infortuni:	
a rischio biologico (follow up)	16
non a rischio biologico	16
Gestione pratiche mal. prof. / cause di servizio	5
Screening mantoux	92
Quantiferon	37
Vaccinazioni :	
Dosi di antiepatite	10
Dosi di antitetanica	3
Dosi di antinfluenzale	87
Visite Oculistiche	101

QUALITÀ E ACCREDITAMENTO

Accreditamento all'eccellenza secondo Accreditation Canada

A seguito dell'esito positivo del report inviato ad Accreditation Canada, nel 2011 l'ente ha conferito al CRO l'**accreditamento** per gli anni 2010-2013.



Nel corso del 2011 è stato inoltre avviato il percorso con Accreditation Canada per il rinnovo dell'accreditamento e, in questo ambito, nel mese di settembre si è svolta la formazione sul nuovo programma QMentum di Accreditation Canada che ha visto coinvolti numerosi operatori del CRO.

Accreditamento istituzionale e Certificazione dei Sistemi Gestione Qualità

Nell'ambito del programma di accreditamento istituzionale regionale, come previsto dalla linea progettuale n. 3.4.3.1, il CRO ha individuato un referente aziendale per le procedure di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie pubbliche e private ed ha messo a disposizione propri professionisti valutatori formati e da formare per le attività di verifica sul campo delle strutture sanitarie pubbliche e private.

Nel mese di giugno inoltre si è svolto il corso di aggiornamento sul sistema di gestione qualità secondo la norma ISO 9001-2008 e di formazione per auditor interni rispetto alla norma 19011-2003. Nell'ottobre 2011 è stata condotta al CRO la visita di mantenimento della certificazione secondo la Norma ISO 9001-2008 da parte dell'ente accreditante Bureau Veritas che ha riguardato il dipartimento di Diagnostica di Laboratorio e Terapie Cellulari, il Centro Attività Formative, la Direzione Scientifica con la Biblioteca pazienti, la S.O.C. di Oncologia Radioterapica, la S.O.S.D. Terapie Cellulari e Alte Dosi. La visita ha dato esito positivo ma con due prescrizioni relative a non conformità riguardanti la documentazione clinica e il consenso all'atto sanitario. Come azioni correttive, l'Unità Gestione Rischio Clinico e Accreditamento ha condotto specifici e ripetuti corsi di aggiornamento, soddisfacendo le non conformità rilevate. Il personale dell'Unità Gestione Rischio Clinico e Accreditamento ha condotto, nel corso dell'anno, numerosi audit interni previsti dal programma di certificazione.

Accreditamento del programma trapianti al CRO

L'Unità Gestione Rischio Clinico e Accreditamento ha collaborato alla implementazione del programma di

Accreditamento 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.

GOVERNO CLINICO

Come sottolineato in numerosi documenti il CRO pone la qualità e la sicurezza come elementi fondanti del proprio programma di governo, che vede 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.

L'Unità Gestione Rischio Clinico e Accreditamento monitora numerosi indicatori nell'ambito delle tre aree di cui sopra. I dati relativi agli indicatori rilevati per la sicurezza in Istituto ed i risultati delle attività dei gruppi di lavoro aziendali correlati alla sicurezza del paziente e ad altri programmi di governo clinico sono riportati nella Relazione sulla sicurezza del paziente, pubblicata anche nel 2011 con cadenza trimestrale. La documentazione è disponibile sul sito INTRANET aziendale.

Nell'ambito del programma regionale per la sicurezza e il governo clinico (Linea progettuale n. 3.4.3.3: Sicurezza e governo clinico), l'Unità Gestione Rischio Clinico e Accreditamento ha partecipato alle attività del gruppo regionale ed ha inoltre provveduto al trasferimento delle progettualità in ambito aziendale, al loro monitoraggio ed alla produzione della relativa reportistica:

- trasmissione alla Direzione Centrale Salute Integrazione Socio Sanitaria e Politiche Sociali dei documenti consuntivi sui risultati raggiunti nel corso del 2011 sul tema della sicurezza del paziente e sulla prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (percorso operatorio, sicurezza del farmaco, cadute accidentali, infezioni ospedaliere, lesioni da decubito, incident reporting, consenso informato, qualità della documentazione clinica, sicurezza della trasfusione) delineando i programmi di miglioramento previsti per ciascuna area e gli obiettivi individuati;
- trasmissione alla Direzione Regionale della Salute Integrazione Socio Sanitaria e Politiche Sociali dei documenti consuntivi sul grado di raggiungimento degli obiettivi di miglioramento fissati per l'anno in corso;
- coordinamento con proprio referente e partecipazione alla prima rilevazione della prevalenza europea sulle infezioni correlate all'assistenza, secondo le modalità definite dal ECDC.

UFFICIO SERVIZIO DI PREVENZIONE E PROTEZIONE AMBIENTALE

Responsabile: TLBM Sergio Moro

A compendio di quanto svolto da parte del Servizio Prevenzione e Protezione d'Istituto per l'anno 2011, si riporta raggruppando per capitoli quanto segue:

- **FORMAZIONE IN ISTITUTO**
- Procedure di sicurezza durante le attività di sterilizzazione nel corso di formazione "Il processo di sterilizzazione in un IRCCS Oncologico".
- Corso di formazione specifico sulla Movimentazione dei carichi/Pazienti.
- Corso con la collaborazione dell'Ufficio Qualità l'incontro annuale con tutti i dipendenti sui valori della sicurezza in Istituto.
- Due incontri per il personale della Radiologia con la collaborazione del servizio di Fisica Sanitaria su i Rischi in Risonanza magnetica normativa e standard di sicurezza.
- corso di formazione con i Vigili del Fuoco del comando provinciale di Pordenone per gli addetti alla squadra d'emergenza.
- Due incontri di informazione per il personale Tecnico e delle ditte esterne che svolgono lavori presso i locali della Risonanza Magnetica sulle modalità d'accesso e sulle procedure di sicurezza a cui attenersi.

- VALUTAZIONI DEI RISCHI DVR

Rischio Incendio rivalutazione del settembre 2011

Premessa del DVR complessivo per l'Istituto settembre 2011

Rischio Vibrazioni Movimentazione arti superiori nelle procedure di diluizione del farmaco antituberculoso, valutazioni con elaborazioni finale nel gennaio 2011.

- SISTEMA DI GESTIONE DELLA SICUREZZA Manuale di Sistema e Procedura sulle Responsabilità e Ruoli Novembre 2011 delibera del Direttore Generale n. 205 del 21 dicembre 2011

- INDAGINI AMBIENTALI

Inoltre sempre con la collaborazione di ditte specializzate sono state eseguite le seguenti indagini ambientali:

Legionella ph. campionamento in diverse aree d'Istituto

Formaldeide solventi organici Laboratorio di Anatomia Patologica

Rumore centrale Termica

- Collaborazioni Esterne

Come Servizio si è partecipato alle riunioni di coordinamento dei servizi di Prevenzione delle aziende Sanitarie della Regione e alla commissione Tecnica per la redazione del capitolato speciale sulla acquisizione dei dispositivi di Protezione Individuale.

Partecipazione in qualità di relatori a incontri esterni:

nel novembre scorso agli incontri della Fondazione Biasotto sui rischi per il personale volontario che accede ai servizi del nostro Istituto.

Nel dicembre partecipato alla tavola rotonda promossa dalla Unione degli Industriali della provincia di Pordenone, assieme al Medico Competente e ad un rappresentante dei Lavoratori.

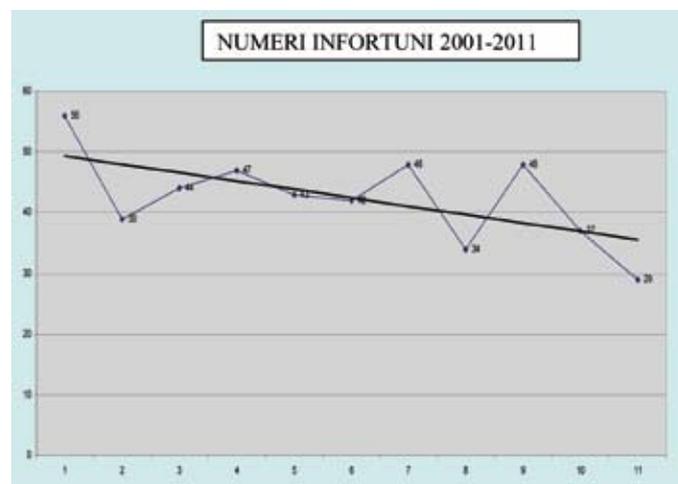
- Collaborazioni Interne

Si sono continuati gli incontri con il personale di Dirigenza e Preposti dell'Istituto per diverse problematiche presenti nelle rispettive Strutture Operative.

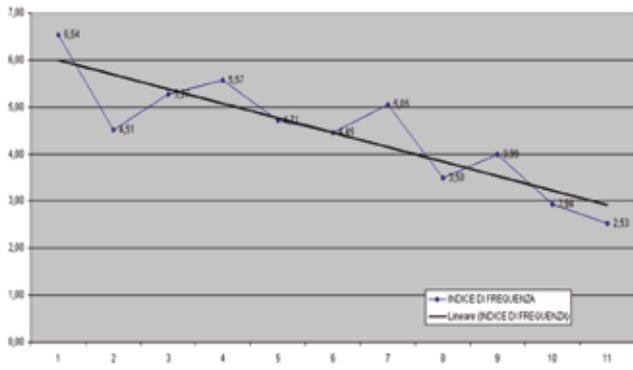
Si è collaborato con l'Ufficio Tecnico alla revisione del Piano d'emergenza d'Istituto.

Si è collaborato con la SOTI alla elaborazione dei documenti dei rischi interferenziali con le ditte appaltanti i lavori all'Interno dell'Istituto. Così come partecipato alle riunioni di coordinamento con la ditta incaricata alla ristrutturazione e adeguamento antisismico dell'Istituto.

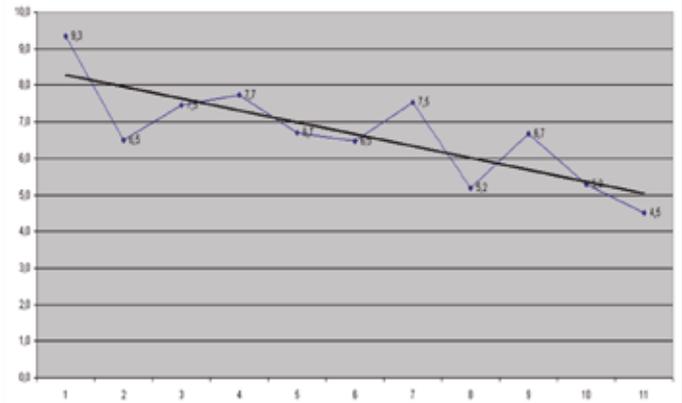
Il Servizio ha ospitato per i tirocini previsti dal corso di Laurea Triennale e Specialistica di Tecnico della Prevenzione due studenti dell'Università di Udine e uno studente della Laurea Triennale in Scienze della Comunicazione dell'Università di Venezia.



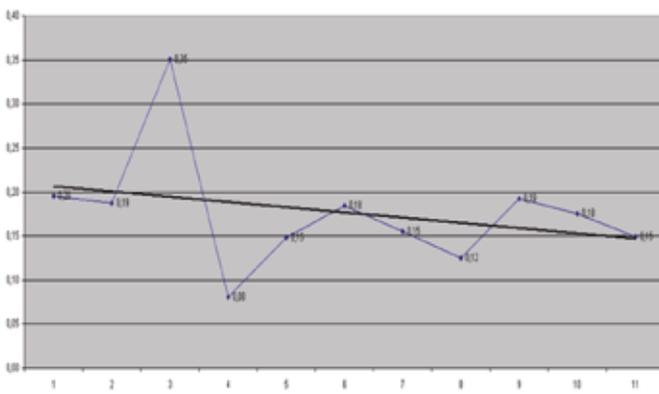
INDICE DI FREQUENZA AL 2011



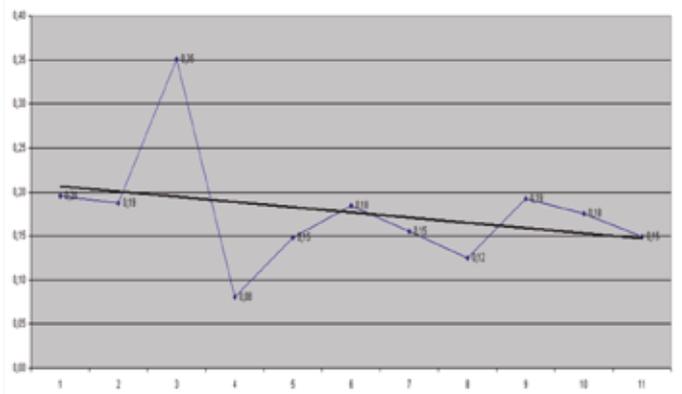
INDICE DI INCIDENZA AL 2011



INDICE DI GRAVITA' AL 2011



INDICE DI GRAVITA' AL 2011



ATTIVITÀ DELLA DIREZIONE AMMINISTRATIVA



Direttore Amministrativo: Dr. Gianfranco Compagnon

S.O.C. Programmazione e Controllo di Gestione

Ufficio Affari Generali e Legali

Ufficio Bilancio

Ufficio Controllo di Gestione

Direttore Dr. G. Compagnon

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. G. Compagnon

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 2011 l'attività degli uffici amministrativi ha contribuito a dare attuazione alla programmazione annuale in aderenza alle linee guida regionali ed a dare supporto allo sviluppo e potenziamento dell'attività scientifica programmata.

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, amministrativa e tributaria;
- la partecipazione al Gruppo regionale sulla privacy in sanità e sulla conservazione digitale;
- 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;
- lo sviluppo del programma di conservazione digitale della documentazione amministrativa e di pubblicazione dei provvedimenti all'albo on-line.

Ufficio Bilancio

L'Ufficio Bilancio ha provveduto a:

- aggiornamento continuo e sistematico degli archivi clienti/fornitori;
- evasione di tutte le richieste di pagamento e dei debiti verso fornitori alle scadenze stabilite;
- 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";
- adempimenti connessi alla tracciabilità dei flussi finanziari L.136/2010 (CIG, CUP);
- prosecuzione processo di centralizzazione degli acquisti che ha comportato il controllo e la gestione della fatturazione diretta all'Ente da parte del Dipartimento Servizi Condivisi;
- gestione dei contratti di leasing;
- regolarizzazione di tutti gli incassi dell'Istituto con attribuzione della corretta imputazione contabile;
- registrazione del Giornale di Tesoreria Informatizzata;
- fatturazione attiva di tutte le prestazioni e consulenze effettuate a favore di terzi oltre alla fatturazione dei farmaci consegnati ai pazienti regionali 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;
- predisposizione dei conti economici trimestrali e determinazione dei risultati economici infrannuali;
- chiusura dell'esercizio 2010 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 2010;
- raccolta e trasmissione dei flussi informativi ministeriali – Modelli economici (CE, SP e unitamente al controllo di gestione LA)-

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 utili alla formulazione del programma annuale aziendale ed alla valutazione dell'andamento gestionale;
- ha partecipato attivamente al nuovo processo di budget, predisponendo le relative schede e verificando periodicamente i risultati raggiunti;
- ha supportato l'Organismo Indipendente di Valutazione della Prestazione nello svolgimento delle attività connesse alla valutazione degli obiettivi finalizzati all'erogazione della retribuzione di risultato del personale dipendente.
- ha dedicato parte delle attività al miglioramento della qualità dei dati anche con l'avvio di nuove funzionalità dei sistemi esistenti (cup-web, g2 clinico e ritorno dell'erogato, PSM, sale operatorie, ricoveri, ecc).
- ha gestito in modo sistematico il sistema di reporting integrandolo con nuove informazioni sintetiche e di dettaglio richieste dalla direzioni, dagli uffici e dai diversi responsabili di struttura;

- ha rispettato le scadenze relative ai flussi informativi richiesti dal Ministero (modello LA) e dalla Regione (monitoraggio linee progettuali, monitoraggio libera professione ecc.)

S.O.C. Gestione Risorse Umane

Nell'ambito delle POLITICHE DEL PERSONALE l'Istituto nel 2011:

- è stato impegnato nelle attività istruttorie integrative richieste dalla competente Direzione Regionale e finalizzate alla definizione del nuovo Atto Aziendale e della nuova Dotazione Organica;
- ha interamente realizzato la manovra prevista per l'anno 2011, la quale tuttavia come già nel corso del 2010 – causa le vigenti disposizioni regionali in materia di assunzioni – prevedeva l'acquisizione di forza lavoro in misura inferiore ai bisogni rilevati; le modalità di assunzione sono state sia il concorso pubblico sia la mobilità interaziendale mentre per le figure a tempo determinato è stato fortemente ridotto l'utilizzo della somministrazione di lavoro (interinale), in coerenza con il percorso già intrapreso durante il 2010; l'iter procedurale per realizzare le assunzioni è stato meno gravoso rispetto al 2010 poiché, quantomeno per le figure del ruolo sanitario e tecnico limitatamente agli OSS, la Giunta Regionale (con la DGR n. 582 del 13 aprile 2012 di approvazione del documento di “programmazione annuale 2012 servizio sanitario regionale”) ha concesso un'autorizzazione preventiva alle assunzioni, fermi restando i già previsti limiti dell'invarianza dell'organico complessivo al 31.12.2011 e dei saldi positivi di Bilancio;
- per quanto riguarda i rapporti di lavoro subordinato, sono state assunte n. 8 unità a tempo indeterminato e n. 42 a tempo determinato mentre le cessazioni sono state n. 14 per i tempi indeterminati e n. 30 per i tempi determinati (sempre al netto delle figure pagate con i Fondi per la ricerca finalizzata). Il saldo complessivo è stato quindi positivo per n. 6 unità ed il personale assunto al 31.12.2011 risultava essere pari a n.656 unità ma in realtà è rimasto invariato rispetto all'anno precedente poiché il numero degli interinali presenti si è corrispondentemente ridotto di n. 6 unità (per completezza di informazione, si evidenzia che il numero di rapporti di pubblico impiego a tempo determinato - risultanti come matricole - pagati con Fondi per la ricerca è stato di n. 6 unità al 31.12.2011 mentre al 31.12.2010 era di n. 3 unità; i rapporti in questione non sono conteggiati nei saldi sopra indicati). Non sono stati attribuiti incarichi di S.O.C., attesa la riorganizzazione in corso, ma si è provveduto solamente a garantire la temporanea sostituzione dei Direttori di struttura cessati in corso d'anno per pensionamento (n.3 unità);
- anche nel corso del 2011 è proseguito il percorso di revisione dei sistemi operativi di gestione delle risorse umane, i cui interventi più significativi sono: l'adozione di due distinti Regolamenti aziendali (comparto e dirigenza) sull'orario di lavoro, l'approvazione del Piano Orario dei servizi, la riorganizzazione e rinumerazione dei Centri di Costo del personale, l'avvio della gestione decentrata del rilevamento delle presenze/assenze assegnato ai Coordinatori e alle Posizioni Organizzative (che ha comportato un'intensa attività di formazione e informazione oltre che la predisposizione di materiale esplicativo – Vademecum – e la revisione della modulistica interna);
- nel corso del 2011 la struttura è stata altresì impegnata nell'attività di controllo e revisione dell'andamento della spesa del personale e della consistenza delle risorse destinate al trattamento economico accessorio del personale dipendente al fine di ottemperare alle prescrizioni dell'art. 9 del DL 78/2010 e s.m.i.;
- infine ha garantito la gestione ordinaria degli adempimenti giuridico-economici del personale.

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:

Investimenti in tecnologie e beni di investimento

Nel corso del 2011 si è dato corso all'aggiudicazione di gare relative all'acquisto di attrezzature tecnologiche, elettromedicali e generici beni inventariali, fra cui si segnalano:

Tomografo pet-ct 3d	€ 1.431.000
Sequenziatore (in leasing)	€ 850.000
Spettrometro di massa	€198.000
Sistema analisi polimorfismi genetici	€ 95.000
Sistema per brachiterapia	€ 150.000

Il totale degli ordini emessi nell'anno 2011 in relazione a beni di investimento è pari a circa 3.350.000 Euro IVA inclusa (cifra che non comprende l'attrezzatura PET-CT 3D della tabella precedente).

Interventi edili ed impiantistici effettuati nel corso dell'anno 2011

Sono proseguiti i lavori dell'appalto per la riorganizzazione e l'adeguamento sismico e normativo del blocco degenze e al 31.12.2011 sono state contabilizzate opere, relative al I e II stralcio, per un importo pari a circa l'80% dell'importo contrattuale globale, che è pari a circa 16.000.000 di Euro.

A seguito dell'avanzamento dei lavori si è data collocazione definitiva a:

- Ambulatori oncologia chirurgica ginecologica e relativi uffici a supporto.
- Centro prelievi di laboratorio per pazienti esterni
- Struttura operativa di Epidemiologia
- Biblioteca Scientifica
- Direzione Scientifica

Nel corso dell'anno 2011 è stato inoltre stipulato il contratto relativo ai lavori di realizzazione dell'intervento di adeguamento infrastrutturale finalizzato alla riduzione del rischio sismico del fabbricato Centrale Impianti ed in data 28.06.2011 sono state consegnate le aree all'impresa per dare corso all'avvio delle lavorazioni (importo pari a circa 1.300.000 Euro).

Con riferimento alle progettazioni per la realizzazione di un "Campus" per ospitare i ricercatori italiani e stranieri operanti presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, dell'importo complessivo di € 7.200.000,00, è stato approvato il progetto definitivo e si è dato corso allo sviluppo del progetto esecutivo, che al 31.12.2011 era in corso di elaborazione.

Far le altre attività nel corso dell'anno si citano inoltre:

- Conclusione realizzazione opere per installazione del nuovo sistema telecomandato radiologico (totale circa 400.000 Euro + IVA fra opere ed attrezzatura)
- Conclusione realizzazione opere relative a due ambulatori di diagnostica ecografica 50.000 Euro + IVA
- Conclusione opere per la ricollocazione dei servizi esequiali per 93.000 Euro + IVA
- Conclusione realizzazione ampliamento parcheggi per pazienti 250.000 Euro + IVA
- Conclusione opere relative a realizzazione uffici e segreterie dipartimento laboratori analisi e oncologie

sperimentali 130.000 Euro + IVA

- Conclusione opere relative a realizzazione banca campioni biologici (BioBanca) 100.000 Euro + IVA
- Conclusione opere ed impianti, con attrezzaggio banchi da laboratorio e cappe per laboratorio nanotecnologie 150.000 Euro + IVA
- Conclusione opere edili preliminari all'installazione del nuovo sistema Simul Tac presso la Radioterapia del CRO e trasferimento TAC in uso presso AOPN (totale 800.000 Euro + IVA fra opere, costi trasferimento TC in uso presso AOPN e valore delle attrezzature di nuova installazione)

Sistemi informativi

Il 2011 ha visto lo sviluppo di alcuni progetti informativi, in linea con le direttive regionali, tra i quali si evidenziano:

- **Progetto PACS:** è stato realizzato l'interfacciamento di tutte le diagnostiche di standard DICOM di Radiologia, Medicina Nucleare e Cardiologia ed è iniziata la fase di test del sistema;
- **Avvio di un innovativo sistema di chiamata paziente:** è stato messo a regime presso gli ambulatori oncologici di un sistema di gestione informatizzata della chiamata a paziente, con il quale si sono risolti i problemi di privacy e disturbo acustico dei locali di attesa;
- **distribuzione diretta dei farmaci:** si è conclusa la messa a regime, in collaborazione con Insiel ed il DSC, del sistema di gestione informatizzata e la sperimentazione del buffer di stoccaggio remoto.
- **sistema informativo delle richieste da reparto:** è stata messa a regime in collaborazione con i Reparti/Servizi del CRO la piattaforma informatizzata di gestione delle richieste al magazzino centralizzato di Area Vasta gestito dal Dipartimento Servizi Condivisi;
- **ritorno dell'erogato e gestione agende informatizzate:** sono stati messi a regime i due progetti.

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



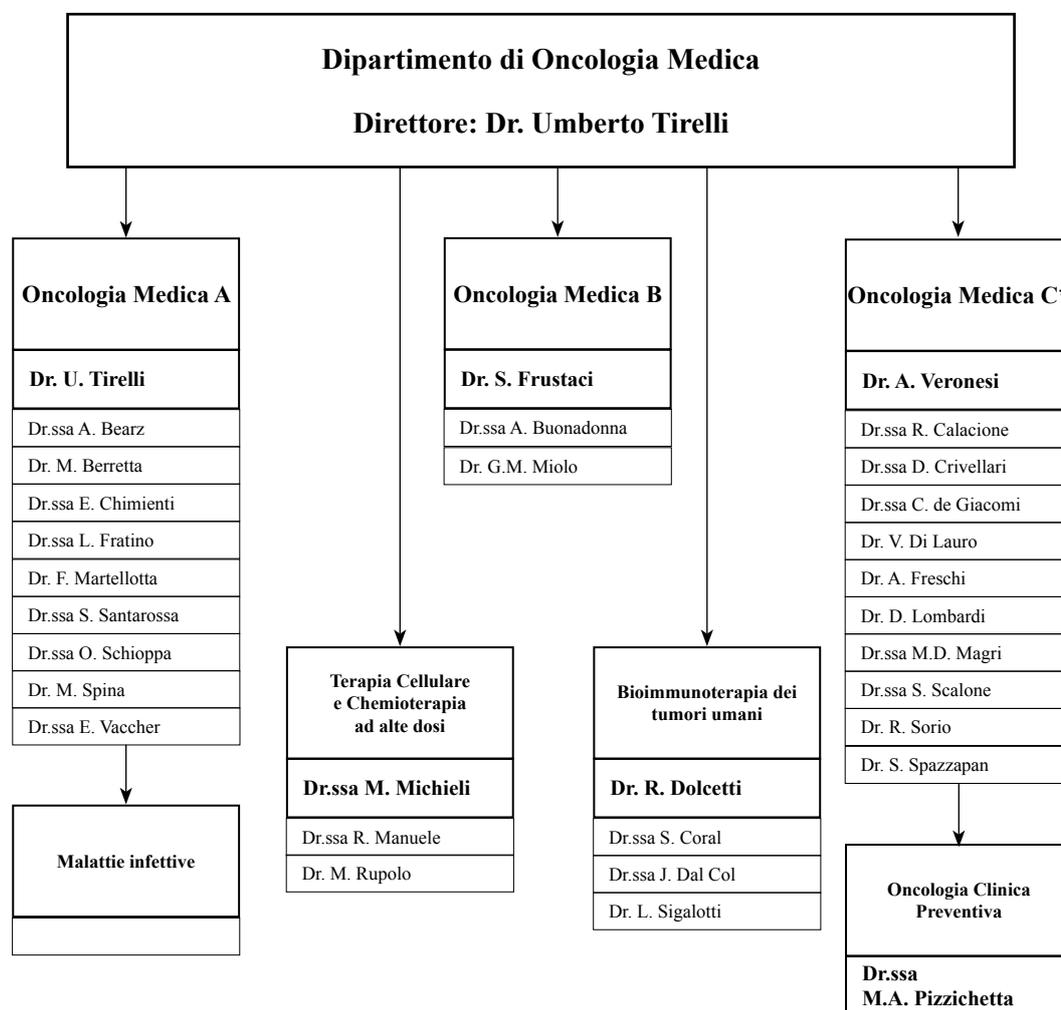
Foto 3: Aree di svago dei reparti di degenza

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 del polmone, del capo e collo, i tumori gastroenterici e i tumori genitourinari, i linfomi, 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 ai survivors, 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 coordina con la S.O.C. Oncologia Medica C per la patologia neoplastica gastroenterica e per i sarcomi

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. M. Spina, Dr.ssa E. Vaccher

Medici Specializzandi:

Dr. E. Zanet

Medici Contrattisti:

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 e 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 2011, con una lieve riduzione delle visite mediche totali e un lieve incremento del numero di pazienti in terapia antiretrovirale (437) mentre vi è stato un lieve decremento dell'attività di ricovero (833 ricoveri nell'anno in corso rispetto ai 1277 del 2010).

Assistenza domiciliare AIDS.

Nel corso del 2011 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 12 pazienti (5 femmine e 7 maschi) per la maggior parte cittadini extracomunitari residenti nella nostra provincia. Globalmente sono state eseguite un totale di 1409 prestazioni, fra cui il monitoraggio della aderenza alla terapia antiretrovirale nei pazienti naive e experienced, monitoraggio della tossicità secondaria a chemioterapia antineoplastica; profilassi primaria e secondaria delle infezioni opportunistiche; terapia antivirale per epatite da HCV, terapie parenterali, medicazioni e counselling del contesto familiare.

Patologia oncologica.

Nel corso del 2011 il numero dei ricoveri ordinari è stato di 833. Il numero di ricoveri in regime di day hospital è stato per l'Oncologia Medica A di 1339 rispetto ai 1281 dell'anno precedente. Le visite mediche ambulatoriali, conteggiate per l'Oncologia Medica A, sono state 2412, mentre le prime visite sono state 482 (in lieve aumento rispetto a quelle dell'anno precedente che erano state 324).

Patologia CFS.

Nel corso del 2011, 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 in termini di visite totali mentre si è osservato un lieve incremento delle 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 2011 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 ed il ruolo dell'HAART nel recupero post-chemioterapia e post-trapianto di midollo.
5. Lo studio della tossicità cronica della terapia di combinazione chemioterapia ed 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.

Programma di Oncologia Geriatrica

Il progetto avviato nel 2007 è in parte finanziato da fondi di ricerca ministeriali di Alleanza Contro il Cancro. Vengono arruolati nel programma i pazienti di età ≥ 70 anni, con diagnosi di neoplasia e che debbano sottoporsi a trattamento chemioterapico od ormonoterapico. Per tutti i pazienti è prevista una valutazione basale all'ingresso in studio ed una valutazione finale al termine dei cicli di chemioterapia programmati o annuale nelle pazienti in trattamento ormonale.

La raccolta di una casistica adeguata di pazienti anziani con neoplasia può:

- 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.

La valutazione dell'UVG è riservata a tutti i pazienti eleggibili secondo i seguenti criteri:

- diagnosi confermata di neoplasia
- età ≥ 70 anni

- indicazione clinica per il trattamento chemioterapico od ormonoterapico
- attesa di vita stimata superiore a 6 mesi
- possibilità di eseguire il follow up
- consenso al trattamento dei dati

La valutazione prevede:

- Accoglimento del paziente e del/i “caregiver/s”
- Intestazione di cartella geriatrica
- Prelievi ematochimici per lo studio delle anemie, delle patologie croniche associate, delle riserve d’organo e per la creazione di una banca di materiale biologico
- Colloquio psicologico-clinico
- Valutazione infermieristica
- Valutazione clinico-strumentale cardiologica
- Somministrazione dei tests
- Scale di performances

Durante il periodo indicato (dal 2007 al 31/12/2011) si sono raggiunti gli obiettivi indicati nel progetto e il progressivo arruolamento di nuovi casi come indicato in tabella

Numero di pazienti arruolati:

Dal febbraio 2007, data di attivazione del progetto, al dicembre 2011 sono stati valutati 471 pazienti anziani:

TIPO DI TUMORE	NUMERO
Carcinoma mammella	177
NHL - MM	90
Carcinoma polmone	55
Carcinoma rene	37
Carcinoma ORL	25
Carcinomi Urologici	30
Altre patologie	57
TOTALE	471

Obiettivi raggiunti

1. **È stata completata la raccolta dei dati a cura della S.O.C. di Epidemiologia e Biostatistica del CRO per la raccolta di dati e messa a punto di un database**

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.S. di Microbiologia e presso la S.O.S. di Patologia Clinica 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 e arruolamento in protocolli di studio**

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

- l’inclusione dei pazienti anziani in protocolli sperimentali di ricerca clinica;

- facilitare l'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 tumore polmonare

Prosegue l'attività relativa al trattamento del tumore polmonare. Sono attivi numerosi protocolli di trattamento in prima e seconda linea per il tumore del polmone non a piccole cellule, che prevedono l'utilizzo in forma sperimentale di nuovi approcci terapeutici in associazione alla chemioterapia standard: farmaci non ancora disponibili in commercio o farmaci non ancora validati, tra questi il BIBW2992, il Vargatef. Prosegue l'attività di collaborazione con il gruppo di trattamento del tumore del polmone coordinato dall'Istituto Pascale di Napoli, con l'Istituto Humanitas di Milano e con svariati centri oncologici del Nord-Est (Pordenone, Padova, Venezia, Verona) relativamente alla patologia neoplastica polmonare. Inoltre i pazienti anziani vengono afferiti all'ambulatorio geriatrico, come primo screening e la loro risposta alle terapie seguita anche alla luce delle loro caratteristiche biologiche/patologiche.

Trattamento del Tumore renale

Recentemente le nuove ricerche sulla patogenesi del tumore renale hanno portato ad 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 alla 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 di impiego di tali farmaci ed il costo elevato il loro impiego deve essere riservato a strutture specialistiche che abbiano esperienza nella gestione clinica della malattia neoplastica renale ed 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, senza comorbidità, possibilmente solo con metastasi polmonari con età < 70, terapia con IL2 ad alte dosi;
2. Pazienti a prognosi favorevole/intermedia, non pretrattati, protocollo di I linea di preferenza PISCES, pazopanib seguito da sunitinib o viceversa;
3. Pazienti con età > 70 anni, non pretrattati, Sorafenib in prima linea;

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Tirelli U; Annunziata MA; Spina M; Dal Maso L; Berretta M. Long-term cancer survivorship: a new challenge that requires a new follow-up approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 jun; 15(6):725-6
- Capello D; Gdiloghini A; Martini M; Spina M; Tirelli U; Bertoni F; Rinaldi A; Morra E; Rambaldi A; Sinigaglia F; Larocca LM; Carbone A. Mutations of CD79A, CD79B and EZH2 genes in immunodeficiency-related non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol.* 2011 Mar; 152(6):777-80
- Carbone A; Spina M; Gloghini A; Tirelli U. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options and outcome. *Am J Hematol.* 2011 Feb; 86(2):170-9
- Spina M; Carbone A; Gloghini A; Serraino D; Berretta M. Hodgkin's disease in patients with HIV infection. *Adv Hematol.* 2011; Epub 2010 Sep 23.
- Zanet E; Berretta M; Martellotta F; Cacopardo B; Fisichella R; Tavio M; Berretta S; Tirelli U. Anal cancer: Focus on HIV-positive patients in the HAART era. *Curr HIV Res.* 2011 Mar; 9(2): 70-81.

Oncologia Medica B

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. S. Frustaci

Dirigenti Medici:
Personale afferente

Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. G.M. Miolo
Oncologia Medica C (degenze)
Ufficio Clinical Trials

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Medica B è stata attivata nel marzo 2007. Le caratterizzazioni peculiari della S.O.C. riguardano due principali aree, di cui una intra-istituzionale ed una extra-istituzionale:

- Attività di Ricerca Clinica su determinate patologie a livello intra-istituzionale.
- Attività di coordinamento in ambito di area Vasta Pordenonese per lo sviluppo di protocolli clinici condivisi.

L'intensa attività della S.O.C. è resa possibile grazie alla stretta collaborazione con l'Ufficio Clinical Trials, con l'Oncologia Medica C, a livello di Degenze, e al supporto dato dalla figura di Assistente Amministrativo per le molteplici attività clinico-scientifiche a valenza intra- ed extra-istituzionali.

Attività di Ricerca Clinica

L'attività clinica si concentra essenzialmente in tre ambiti di patologia:

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

Neoplasie dell'apparato gastroenterico

Rappresenta la principale attività clinico-scientifica nell'ambito della S.O.C.. Numerose collaborazioni nazionali e 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.. Gli studi "profit" sono fonte essenziale di finanziamento e sono sempre serviti a supportare il personale medico non strutturato, il personale segretariale, le data managers e le infermiere di ricerca

affendenti all'Ufficio Clinical Trials.

Tutte le nuove molecole, non ancora in commercio, sono arrivate al CRO nell'ambito di sperimentazioni cliniche cooperative sia nella fase adiuvante che nella fase metastatica delle neoplasie colo-rettali. È proseguita la partecipazione agli studi nazionali di terapia adiuvante (TOSCA) e di prima linea metastatica (TRIBE) con adeguata casistica che ci pone a interessanti livelli in campo nazionale. È proseguito lo studio di prima linea e di dose-finding d'incremento di dose dell'irinotecano in base a determinanti genetiche in collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale Clinica e con l'equivalente struttura universitaria del Chicago Hospital (USA).

Per quanto attiene alle neoplasie gastriche, si è concluso lo studio cooperativo italiano di chemioterapia adiuvante a cui hanno partecipato tutti i principali Gruppi cooperativi (Studio ITACA-S). Questo studio rappresenta il maggiore 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 peggiore prognosi.

Si è concluso lo studio spontaneo di dose-finding con una tripletta innovativa (DOC) nella fase avanzata. La definizione della Dose Massima Tollerata e quindi della dose consigliata per l'utilizzo clinico, permetterà di attivare una successiva fase II cooperativa multicentrica, con altri interessanti end-point secondari e studi collaterali.

Sono inoltre, proseguiti gli studi collaborativi nelle neoplasie del fegato, delle vie biliari e del pancreas. In quest'ultima patologia si è attivato uno studio pilota di integrazione chemio-radioterapica nelle forme localmente avanzate inoperabili. Lo studio di fattibilità prevede un'induzione di chemioterapia con successiva rivalutazione, una fase radio-chemioterapica e successiva rivalutazione a scopo neoadiuvante pre-chirurgico, mentre nella fase metastatica sono in fase di valutazione interessanti collaborazioni nazionali ed internazionali.

Dal punto di vista scientifico, rilevante è stata la collaborazione con i Gruppi cooperativi nazionali, (ITMO, GISCAD, ITACA-S, GONO) 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. È proseguita inoltre la collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica per gli studi di farmacogenetica e farmacocinetica nell'ambito dei protocolli prospettici di prima linea di incremento di dose del CPT-11.

I sarcomi dell'osso, delle parti molli e viscerali

Rilevante funzione a livello regionale e sovra-regionale è stata svolta dalla S.O.C. per quanto attiene alle funzioni di consulenza e di indirizzo per pazienti anche non direttamente affendenti al CRO. Questa attività è uno dei punti di forza dell'Istituto nell'ambito di queste neoplasie. Infatti, sono proseguite le collaborazioni scientifiche all'interno 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 stata la coordinazione dello studio di chemioterapia neo-adiuvante nei sarcomi degli arti e del tronco superficiale che ha concluso il suo arruolamento di 328 pazienti e i cui dati preliminari con un follow-up mediano di 50 mesi sono stati riportati all'ASCO, come presentazione orale. 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 rara patologia.

Nell'ambito degli altri sarcomi è proseguita regolarmente 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) rappresentano sempre una componente di particolare interesse. È proseguito l'arruolamento ed il follow-up di pazienti inseriti negli studi internazionali prospettici. Si è concluso lo studio europeo adiuvante nell'ambito dell'EORTC paragonante imatinib mesilato versus solo controllo. A fine anno è stato anche attivato lo studio di terza linea molecolare mirata con la nuova molecola nilotinib.

Le neoplasie rare

Rappresentano un vasto campo d'interesse e di attività clinica che determina un notevole 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, aiuta nella condivisione delle diagnosi effettuate.

È proseguito l'importante interesse sui tumori neuroendocrini rivolto a caratterizzare la terapia più adeguata nelle forme a basso grado di differenziazione, il ruolo della Cromogranina A come marker sierico nella diagnosi ed evoluzione dei pazienti affetti da neoplasia neuroendocrina. Questa interessante mole di attività ha comportato l'ampliamento della casistica di pazienti afferenti all'Istituto e qui seguiti per ogni fase della malattia. Attualmente, il data-base è aggiornato a oltre 200 pazienti.

Attività di coordinamento in ambito di Area Vasta Pordenonese

Il progetto di coordinamento in ambito di area vasta, per alcuni processi decisionali inerenti determinate patologie, è stato esplicitato nell'ambito delle funzioni della S.O.C.. Tale progetto ha recepito le iniziali indicazioni regionali e si svilupperà più concretamente nell'ambito del Piano Socio-Sanitario Regionale. A livello operativo e professionale si è voluto però già attivare un processo di integrazione sul territorio mediante due specifiche iniziative originali ed interconnesse:

- La produzione di una Newsletter relativa ai protocolli in atto in Oncologia Medica B
- L'organizzazione di riunioni scientifiche per protocolli specifici e condivisi nell'ambito del territorio delle sette Province, del Friuli Venezia Giulia (quattro) e del Veneto Orientale (tre).

La Newsletter viene prodotta ogni tre-quattro mesi, riporta tutti i protocolli aperti in Oncologia Medica B, sia quelli spontanei e collaborativi nell'ambito della stessa area geografica, sia quelli monoistituzionali generalmente con farmaci innovativi e non disponibili a livello di Servizio Sanitario Nazionale (opportunità di nuove molecole) e viene diffusa capillarmente a livello di tutte le Oncologie delle sette Province.

Le Riunioni Scientifiche GOCNE sono state organizzate con lo stesso scopo e cioè di far conoscere i protocolli aperti e favorire la partecipazione agli stessi oltre che a permettere la libera discussione e l'eventuale nascita di nuovi studi collaborativi spontanei.

Progettualità 2012

La stesura di protocolli spontanei ha sempre caratterizzato la S.O.C., fin dalla sua istituzione. La capacità di esportarli a livello di territorio sovra-regionale è stata la scommessa degli ultimi tre anni, mediante la diffusione della Newsletter e l'organizzazione delle Riunioni Scientifiche GOCNE.

L'ampliamento delle patologie di competenza e le nuove collaborazioni con altre Istituzioni nazionali sono la proiezione di sviluppo dei prossimi anni. Inoltre, una più stretta collaborazione con l'Industria permetterà di ottenere nuove molecole in fase precoce di sviluppo a maggior vantaggio dei pazienti e dell'Istituto stesso. 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.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Rossetto A, Saccomano E, Zompicchiatti A, Avellini C, Toffoli S, Miolo G, Frustaci S, Uzzau A. Mesenchymal chondrosarcoma of the spleen: report of a case. *Tumori*. 2011 Jul-Aug;97(4):e10-5.
- De Pas T, Rosati G, Spitaleri G, Boni C, Tucci A, Frustaci S, Scalamogna R, Radice D, Boselli S, Toffalorio F, Catania C, Noberasco C, Delmonte A, Vecchio F, de Braud F.

Optimizing clinical care in patients with advanced soft tissue sarcoma: a phase II study of a new schedule of high-dose continuous infusion ifosfamide and doxorubicin combination. *Chemotherapy*. 2011;57(3):217-24.

- Grignani G, Palmerini E, Stacchiotti S, Boglione A, Ferraresi V, Frustaci S, Comandone A, Casali PG, Ferrari S, Aglietta M. A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor- α or - β : An Italian Sarcoma Group study. *Cancer*. 2011 Feb 15;117(4):826-31.
- Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia A, Piazza E, Fabi A, Capobianco AM, Isa L, Cavanna L, Bertolini A, Bichisao E, Bajetta E; Italian Trials in Medical Oncology Group. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1217-25.

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 a Valenza Dipartimentale di Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi 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). Al CRO il programma prevede l'integrazione nella pratica clinica e nei protocolli di ricerca traslazionale di tecniche di autotrapianto di cellule staminali emopoietiche preceduti da condizionamenti convenzionali, integrati con immunoterapia adottiva o ridotti per intensità in funzione dell'età. Come sviluppo futuro ha l'applicazione di tecniche di utilizzo a scopo clinico sia in autologo che in allogenico, di linfociti, cellule dendritiche o mesenchimali in programmi di vaccinoterapia cellulare, terapia genica, immunoterapia cellulare adottiva e processi di riparazione tissutale mediante infusione di cellule staminali.

Risorse e strutture

Sono affidate ad uso esclusivo della 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 e gli Operatori Sanitari addestrati che seguono un percorso specifico di aggiornamento continuo per i programmi di Terapia cellulare è condiviso con il Dipartimento di Oncologia Medica.

Attività clinico-scientifica per il 2011:

- **Nel 2011, 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 2011 a cura di Ivana Sartor e del dr. M. Rupolo ed è

stato confermato 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, il JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT EBMT) e la SIMTI hanno rilasciato nel 2007.
- È stata confermata **nel 2011 la Certificazione ISO 9001** relativa ai percorsi di qualità e sicurezza delle prestazioni erogate nell'ambito della S.O.S.D..
- È proseguito il progetto di ricerca sull'applicazione dell'autotrapianto in soggetti con coinfezioni virali da HIV, HCV e HBV (**linea di ricerca 3 e 5**) e la partecipazione della S.O.S.D. ad un protocollo multicentrico sponsorizzato GICAT sull'utilizzo dell'APSCT come terapia di consolidamento in **prima linea in HIV-Ly** con IPI sfavorevole (**linea di ricerca corrente 3 e 5**).
- È proseguito il programma di autotrapianto modulato nell'anziano con un totale di **118 casi** di trapianto in pazienti con età superiore ai 60 anni: (**linea di ricerca corrente 3**). La casistica in pazienti con età superiore ai 60 anni copre quindi circa **il 25 % delle procedure di APSCT**.
- Si è concluso lo Studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, teso a valutare l'impiego di Vorinostat MK-0683 o placebo in combinazione con Bortezomib in pazienti affetti da mieloma multiplo. 088-00. Eudract 2008-003752-30.
- Prosegue lo studio PASS nel mieloma multiplo (studio osservazionale, non interventistico, post-autorizzazione per la valutazione della sicurezza in soggetti sottoposti a trattamento con Lenalidomide)

Risultati Scientifici Rilevanti

Autotrapianto in pazienti con linfoma ed età superiore a 60 anni

Recenti evidenze hanno dimostrato che, i pazienti anziani con un buon PS ed assenza di comorbidità, 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 (60-75 anni) affetto da linfoma non Hodgkin in prima ricaduta, derivato dall'esperienza dell'utilizzo di una Comprehensive Geriatric Assessment (GCA) **prima della procedura ad Alte Dosi**. Lo studio è tuttora in corso. Finora 23 pazienti con **CIRS-G <7** sono stati sottoposti ad APSCT. **Un 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 simili a quelli della popolazione di età inferiore. Dalle analisi dei risultati ottenuti nei trapiantati con età superiore a 60 anni, è emersa la necessità di valutare i pazienti secondo la CGA, non solo prima della procedura trapiantologica, ma anche alla ricaduta, prima di iniziare la terapia di salvataggio. Tale approccio permetterà di comprendere, effettivamente, in quale percentuale pazienti >60 anni la Terapia ad Alte Dosi può essere considerata un trattamento di prima scelta.

Progettualità della S.O.S.D per il 2011:

- Prosecuzione degli studi già avviati negli anni precedenti e analisi dei risultati ottenuti dalle procedure di Autotrapianto già effettuate negli anni 2000-2011
- Adesione e promozione di studi clinici prospettici e retrospettivi nell'ambito GITMO, EBMT e IIL
- Stesura dei percorsi assistenziali necessari al conseguimento dell'accreditamento professionale di eccellenza del programma di utilizzo di cellule staminali in conformità alle Direttive Europee 2004/23/CE, 2006/17/CE e 2006/86/CE e alla normati-

va europea di accreditamento dei centri TMO secondo i requisiti dettati dal JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT EBMT).

Progettualità all'interno delle linee di ricerca dell'Istituto:

Triennio 2010-2012: stesura dei risultati ottenuti dallo studio della ricostituzione immunologica post trapianto in soggetti HIV negativi e positivi propedeutico al progetto di 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 (**linea di ricerca corrente 5**).

- Per il triennio 2010-2012 prosecuzione del programma di ricerca della **linea di ricerca corrente 3** che prevede lo studio dei fattori limitanti la messa in circolo di progenitori emopoietici CD 34 positivi in misura adeguata al loro utilizzo clinico
- Avvio del progetto di ricerca finalizzata 'A novel 3D bioreactor for in vitro platelets production: a translational research strategy to support platelets suppli problems in patients undergoing chemotherapy and/or receiving autologous stem cells (**linea di ricerca corrente 5**).

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 report del Dipartimento di Oncologia Medica. Nella seguente tabella, con andamento mensile, si riportano i dati relativi ai **784 accessi di Day Hospital** ed i **351 Ricoveri in regime Ordinario**.

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Bioimmunoterapia dei Tumori Umani

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Responsabile: Dr. R. Dolcetti

Dirigente Biologo:	Dr.ssa S. Coral, Dr.ssa J. Dal Col, Dr. L. Sigalotti
Contrattista:	Dr.ssa. D. Martorelli, Dr. H. Nicolay
Specializzandi:	Dr.ssa E. Pasini
Dottorandi:	Dr.ssa E. Muraro
Borsisti:	Dr.ssa D.A. Faè, Dr.ssa E. Fratta, Dr.ssa K. Mastorci
Tesisti:	C. Furlan, M. Martorelli

Articolazione e funzioni clinico-scientifiche

La S.O.S.D. Bioimmunoterapia 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. La S.O.S.D. provvede 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.S.D. 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. Per l'attività clinica di consulenza genetica oncologica si rimanda a quanto riportato per il Gruppo Diagnostica Predittiva e Counselling Genetico.

Tecnologie e apparecchiature più significative in possesso dell'Unità Operativa

La S.O.S.D. è dotata di tutte le tecnologie e competenze necessarie per effettuare un completo monitoraggio delle risposte immuni in pazienti oncologici secondo gli standard più avanzati. Nel 2010 è stata acquisito l'ImageStreamX, apparecchiatura innovativa per la multispectral imaging flow cytometry. La S.O.S.D. ha inoltre maturato una considerevole esperienze nelle metodologie di epigenetic profiling.

Attività clinico-scientifica per il 2011

- **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. I risultati ottenuti indicano come le proteine idiotipiche IGKV3-20 e IGKV3-15, preferenzialmente

esprese da varie linfoproliferazioni, siano altamente immunogeniche e capaci di evocare risposte citotossiche specifiche Classe I-ristrette e pertanto rilevanti ai fini di una loro applicazione clinica (Patent PCT/IB2008/001936). Nel corso del 2011 è stato completato uno studio condotto in collaborazione con la Dr.ssa Maria Masucci del Karolinska Institute di Stoccolma, che ha dimostrato come la fusione della proteina IGKV3-20 con il dominio Gly-Ala ripetuto (GAR), presente in EBNA-1 di EBV, sia in grado di inibirne la degradazione da parte del proteasoma e ne ridirezioni il processamento verso la via lisosomiale. Tale modificazione del vaccino ha indotto significative differenze del repertorio epitopico riconosciuto sia dagli effettori CD4+ che da quelli CD8+, suggerendo che l'inserimento del GAR in un vaccino ricombinante può costituire una strategia potenzialmente efficace per ampliare lo spettro delle risposte immuni nei confronti di una proteina endogena (Martorelli et al, *Cancer Immunol Immunother* 2011).

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

Nel 2011 è stato condotto uno studio teso a caratterizzare gli effetti antiproliferativi indotti dalla combinazione acido retinoico (RA) e α -Interferon (IFN- α) in cellule di MCL. È stato dimostrato che tale trattamento induce l'up-regulation di p27 ed inibisce i livelli proteici della ciclina D1, iperespressa nella maggioranza dei casi di MCL a causa di eventi traslocativi. È stato inoltre dimostrato che la combinazione RA/IFN- α inibisce il pathway di Akt, critico per la sopravvivenza delle cellule di MCL, con il conseguente incremento della proteina pro-apoptica Noxa e induzione di apoptosi caspasi-dipendente. Tali osservazioni sono state confermate su colture primarie di MCL ottenute da pazienti. Globalmente, i risultati ottenuti stimolano a verificare la possibile efficacia clinica della combinazione RA/IFN α per pazienti affetti da MCL.

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

L'attività di ricerca è principalmente focalizzata sullo sviluppo di nuovi e più efficaci protocolli di immunoterapia adottiva per il trattamento del carcinoma del rinofaringe (UCNT). La S.O.S.D. ha recentemente dimostrato che la proteina di EBV BARTF1 è immunogenica e può costituire un bersaglio particolarmente adatto per implementare le specificità degli effettori immuni EBV-specifici. Nel corso del 2011 è stata caratterizzata e validata una serie di nuovi epitopi HLA di classe I presentati da vari alleli HLA di classe I tra cui HLA-A*0201, -A*1101, -A*2402 e B*5101. È stato inoltre dimostrato che tali peptidi sono in grado di indurre CTL specifici a partire da PBMCs di vari donatori, a supporto dell'esistenza di numeri adeguati di precursori linfoidi T potenzialmente espandibili a fini terapeutici. Sono stati condotti inoltre esperimenti di manipolazione di linee linfoblastoidi EBV+ tesi ad identificare la migliore condizione sperimentale capace di indurre l'espressione endogena di BARTF1 sulle cellule presentanti l'antigene. Ciò con l'intento di utilizzare tali cellule con incrementata espressione endogena di BARTF1 per indurre linee CTL EBV-specifiche arricchite in specificità per BARTF1.

- **Implicazioni patogenetiche e cliniche di infezioni batteriche in pazienti con disordini linfoproliferativi.**

È stato completato uno studio epidemiologico in collaborazione con l'HSR di Milano teso a chiarire il possibile ruolo dell'esposizione domestica od occupazionale ad animali possibili veicoli di infezione da *Chlamydophila psittaci* (Cp). Nell'ambito di tale studio caso-controllo è stato somministrato un questionario stilato *ad hoc* a 43 pazienti con diagnosi istologicamente confermata di linfoma degli annessi oculari (OAMZL) della zona marginale e ad un gruppo di controllo costituito da 87 pazienti con NHL nodale. Un maggior numero di casi di OAMZL ha riportato esposizione prolungata ad animali domestici (79.1% vs 64.4%), mentre i pazienti con OAMZL presentavano più frequentemente una

storia occupazionale nell'ambito dell'allevamento e/o macellazione del bestiame rispetto ai controlli (34.9% vs 6.9%), con un rischio globale di 7.69. Questi risultati indicano che, se paragonati con pazienti con NHL nodali, il rischio di OAMZL è marcatamente incrementato dall'esposizione ad animali, particolarmente di tipo professionale, inclusi possibili veicoli dell'infezione da *Cp*.

È stato inoltre completato uno studio collaborativo, teso a caratterizzare i geni delle immunoglobuline (Ig) di 44 casi di OAMZL (40% *Cp*⁺) e che ha dimostrato che cellule di tali linfomi esprimono un peculiare repertorio di Ig con caratteristiche simili a quelle degli autoanticorpi che riconoscono il DNA. Non è stata tuttavia riscontrata alcuna somiglianza con anticorpi noti anti-*Cp*. Questi risultati indicano che OAMZL possono derivare da cellule B selezionate per la loro capacità di legare antigeni e, in particolare, auto-antigeni. Negli OAMZL *Cp*-associati, tale batterio agisce probabilmente in modo indiretto sulle cellule B maligne, promuovendo lo sviluppo di un ambiente infiammatorio, nel quale potrebbero venire esposti e presentati auto-antigeni, promuovendo la proliferazione e l'espansione di cellule B auto-reattive.

Un ulteriore studio ha mostrato che la prevalenza di infezioni da *Clamidiae* è relativamente bassa nei linfomi primitivi della cute, con tassi simili tra DLCBL, MZL, micosi fungoide e campioni di cute normale, mentre un trend non significativo verso una maggior prevalenza di infezione da *Cp* è stato osservato nei linfomi follicolari.

- **Rilevanza clinico-prognostica dell'immunità antitumore spontanea in pazienti con carcinoma della mammella trattate con regimi di terapia neoadiuvante**

La chemioterapia neoadiuvante (NC) è considerato lo standard terapeutico per i tumori della mammella localmente avanzati e per le forme inoperabili. Tuttavia, circa il 13-25% delle pazienti con risposta patologica completa (pCR) mostra una ricorrenza della malattia entro 5 anni dalla diagnosi, evidenziando la necessità di identificare marcatori predittivi di ricaduta dopo pCR indotta da NC. Considerato che i farmaci utilizzati negli attuali schemi di NC hanno proprietà immunomodulanti (taxani), e/o agiscono con meccanismi immuno-mediati (trastuzumab), la risposta immune dell'ospite potrebbe condizionare l'induzione di pCR e/o l'eventuale ricaduta della malattia. Nel 2011 sono state ottenute evidenze che indicano come pazienti affette da neoplasia HER2⁺ e casi con tumore HER2⁻ presentino alla diagnosi un differente profilo immunologico. L'analisi di linfociti T CD8⁺ circolanti, specifici per un ampio pannello di antigeni tumore-associati eseguita mediante IFN γ -Elispot, ha evidenziato risposte T cellulari multiepitopiche in entrambi i gruppi di pazienti, ma generalmente più evidenti nei casi HER2⁺. Inoltre, il profilo citochinico serico appare compromesso nelle pazienti HER2⁻, con ridotti livelli di IL-2, IL-8 e IL-6, mentre le pazienti con tumore HER2⁺ presentano un quadro simile a quello di donne sane. Anche lo studio degli effettori immuni circolanti tramite citofluorimetria ha evidenziato alla diagnosi un profilo compromesso soltanto nelle pazienti HER2⁻, con ridotte percentuali di linfociti T e un maggior numero di cellule NK, T regolatorie e Th17. Il confronto fra i due gruppi di pazienti ha inoltre mostrato nelle pazienti HER2⁺ numeri più elevati di linfociti T, un maggior rapporto CD4/CD8 ed una prevalenza più accentuata di linfociti CD8 effettori (CCR7⁻CD45RA⁻). Tali dati sono supportati dall'analisi *in situ* che ha identificato un maggior infiltrato linfocitario CD8⁺ nelle biopsie ottenute da pazienti HER2⁺. Questi risultati sono coerenti con il beneficio clinico indotto nei casi HER2⁺ da farmaci con proprietà immuno-modulanti o che agiscono con meccanismi immuno-mediati (Muraro *et al.*, *Breast Cancer Research* 2011).

- **Implicazioni clinico-biologiche dell'eterogeneità intratumorale nel melanoma.**

All'interno della linea di ricerca 1, è stato attivato un nuovo filone focalizzato alla definizione del ruolo dell'eterogeneità biologica intratumorale nel fornire fenotipi con diversa sensibilità ad agenti citotossici ed effettori immuni, che possano rappresentare la base per la selezione di cloni maggiormente aggressivi e potenzialmente responsabili della progres-

sione del melanoma. Tale progettualità trae origine da recenti evidenze che indicano un elevato grado di eterogeneità intratumorale nell'espressione di diversi "tumor suppressor genes" e di antigeni bersaglio di immunoterapia nel melanoma. Specifici studi definiranno nel dettaglio i meccanismi molecolari che sottostanno all'eterogeneità biologica intratumorale, le loro implicazioni funzionali e possibili strategie per sviluppare approcci terapeutici maggiormente efficaci. Una particolare attenzione verrà data alla valutazione del ruolo dei microRNA nel determinare diverse caratteristiche biologiche delle cellule di melanoma, la loro interazione con il microambiente tumorale e l'eventuale impatto sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da melanoma. Complessivamente, ci si attende che i risultati delle ricerche sviluppate contribuiscano ad una migliore gestione clinica dei pazienti con melanoma attraverso una migliore comprensione della biologia tumorale.

Risultati più rilevanti dal punto di vista conoscitivo e clinico-applicativo ottenuti nel 2011

- La dimostrazione che un limitato numero di proteine IgK ricombinanti può indurre risposte immuni potenzialmente efficaci nei confronti di un ampio numero di pazienti con linfoproliferazioni IgK+ supporta la fattibilità di nuovi e più semplici approcci di immunoterapia. Ciò in particolare consentirà l'attivazione di un trial clinico di fase I/II per il trattamento di pazienti affetti da tali linfoproliferazioni. Sono state inoltre ottenute evidenze utili per migliorare le proprietà immunogeniche del vaccino.
- La combinazione RA/IFN α induce significativi effetti apoptotici in cellule di MCL interferendo con bersagli critici per questo linfoma, stimolando il trasferimento in campo clinico di tale trattamento.
- La caratterizzazione dell'immunogenicità di BAF1 consentirà di sviluppare nuovi protocolli integrati per l'attivazione e l'espansione GLP/GMP di linee cellulari citotossiche EBV-specifiche da utilizzare in studi clinici per la prevenzione e/o trattamento di neoplasie EBV-correlate.
- I risultati conseguiti nel 2011 hanno consolidato l'associazione tra linfomi degli annessi oculari e infezione da *Cp*. In particolare, è stato dimostrato che il rischio di OAMZL è marcatamente incrementato dall'esposizione ad animali, particolarmente di tipo professionale, inclusi possibili veicoli dell'infezione da *Cp*.

Progettualità specifica della Struttura Operativa.

- Il progetto inerente lo sviluppo di nuovi vaccini idiotipici proseguirà con esperimenti in modelli animali tesi a confermare le proprietà immunogeniche di IGKV3-20 e per ottenere prove di efficacia. I risultati di tali studi serviranno per completare la documentazione atta all'ottenimento delle autorizzazioni per l'avvio della sperimentazione clinica per l'uso di tali proteine a scopi vaccinali. Saranno caratterizzate le proprietà immunogeniche di altre proteine idiotipiche (es.IGHV1-69) quali possibili vaccini "condivisi" per altri subset di neoplasie linfoidi, particolarmente la leucemia linfatica cronica.
- Verrà completato lo studio teso a chiarire i meccanismi che sottendono l'attività pro-apoptotica dalla combinazione RA/IFN- α , con particolare riferimento alla caratterizzazione di nuovi possibili mediatori.
- Verrà analizzata l'espressione di BAF1 anche in neoplasie linfoidi EBV-associate al fine di definire più compiutamente lo spettro di neoplasie in cui BAF1 può costituire un valido bersaglio terapeutico. Proseguirà la caratterizzazione degli effetti di vari agenti farmacologici sull'espressione di BAF1 con l'intento finale di selezionare il protocollo più efficiente per indurre CTL arricchiti in specificità BAF1 da trasferire in ambito GMP. Proseguiranno inoltre gli studi collaborativi con la Prof. De Rossi volti a sfruttare per finalità terapeutiche l'induzione del ciclo litico di EBV conseguente all'inibizione di telomerasi in cellule neoplastiche EBV+.

- Continuerà l'arruolamento di casi di OAL provenienti da diverse Istituzioni straniere e che costituiranno la casistica necessaria a definire la prevalenza dell'associazione tra *Cp* e OAL in diverse aree geografiche. Verrà completata l'analisi dei casi arruolati nell'ambito dello studio clinico #IELSG-27, con particolare riferimento alla determinazione della persistenza/re-infezione da parte di *Cp* nei casi di OAL non responsivi alla terapia antibiotica. Saranno validate le metodiche di indagine molecolare che consentono l'identificazione del DNA di *Cp* in tamponi congiuntivali. Utilizzando protocolli di PCR pan-batterica saranno ricercate e caratterizzate sequenze di DNA batterico in casi di OAL *Cp*-negativi.
- Proseguirà la caratterizzazione dei parametri immunofenotipici, immunogenetici, serici e funzionali in pazienti con ca. mammario localmente avanzato trattate con regimi di chemioterapia neoadiuvante con l'intento finale di disporre di marcatori utili all'identificazione di marcatori predittivi della risposta al trattamento.
- Alla luce delle sempre maggiori evidenze che indicano come le alterazioni nell'assetto epigenetico rappresentino una caratteristica condivisa dai diversi tipi tumorali con importanti ricadute biologiche, la S.O.S.D. attiverà nuovi studi traslazionali con la valutazione del possibile ruolo delle alterazioni epigenetiche nel definire prognosi e risposta a terapia in neoplasie solide, con espressa esclusione del melanoma cutaneo. Gli studi valuteranno altresì i meccanismi molecolari attraverso i quali le modifiche epigenetiche possono contribuire ai fenomeni eventualmente osservati, identificando possibili bersagli terapeutici e/o marcatori di utilità clinica.

Contributo progettuale della Struttura Operativa all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto per il 2012

La progettualità della S.O.S.D. si inserisce nelle linee di ricerca corrente 1, 3, 4 e 5 dell'Istituto e si basa sia su contributi originali che sull'attività integrata e sinergica con altre Strutture Operative intramurali ed extramurali.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Ponzoni M, Fereri AJ, Mappa S, Pasini E, Govi S, Facchetti F, Fanoni D, Tucci A, Vino A, Doglioni C, Berti E, Dolcetti R. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in a series of 98 primary cutaneous. *Oncologist*. 2011 Nov; 16(11):1582-8
- Martorelli D, Coppotelli G, Muraro E, Dolcetti R, Masucci MG. Remodeling of the epitope repertoire of a candidate idotype vaccine by targeting lysosomal degradation in dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2011 Nov 17. Epub ahead of print
- Muraro E, Martorelli D, Turchet E, Miolo G, Scalone S, Comaro E, Talamini R, Mastorci K, Lombardi D, Perin T, Carbone A, Veronesi A, Crivellari D, Dolcetti R. A different immunologic profile characterizes patients with HER-2-overexpressing and HER-2-negative locally advanced breast cancer: implications for immune-based therapies. *Breast Cancer Research*. 2011 Nov; 13(6):R117
- Ferreri AJM, Ponzoni M, Govi S, Pasini E, Mappa S, Vino A, Facchetti F, Vezzoli P, Doglioni C, Berti E, Dolcetti R. Prevalence of chlamydial infection in a series of 108 primary cutaneous lymphomas. *Br. J Dermatol*. 2011 Oct. 20. 166(5):1121-1123

Attività del Dipartimento Senologico



Foto 1: Area degenze mediche

Foto 2: spazi comuni



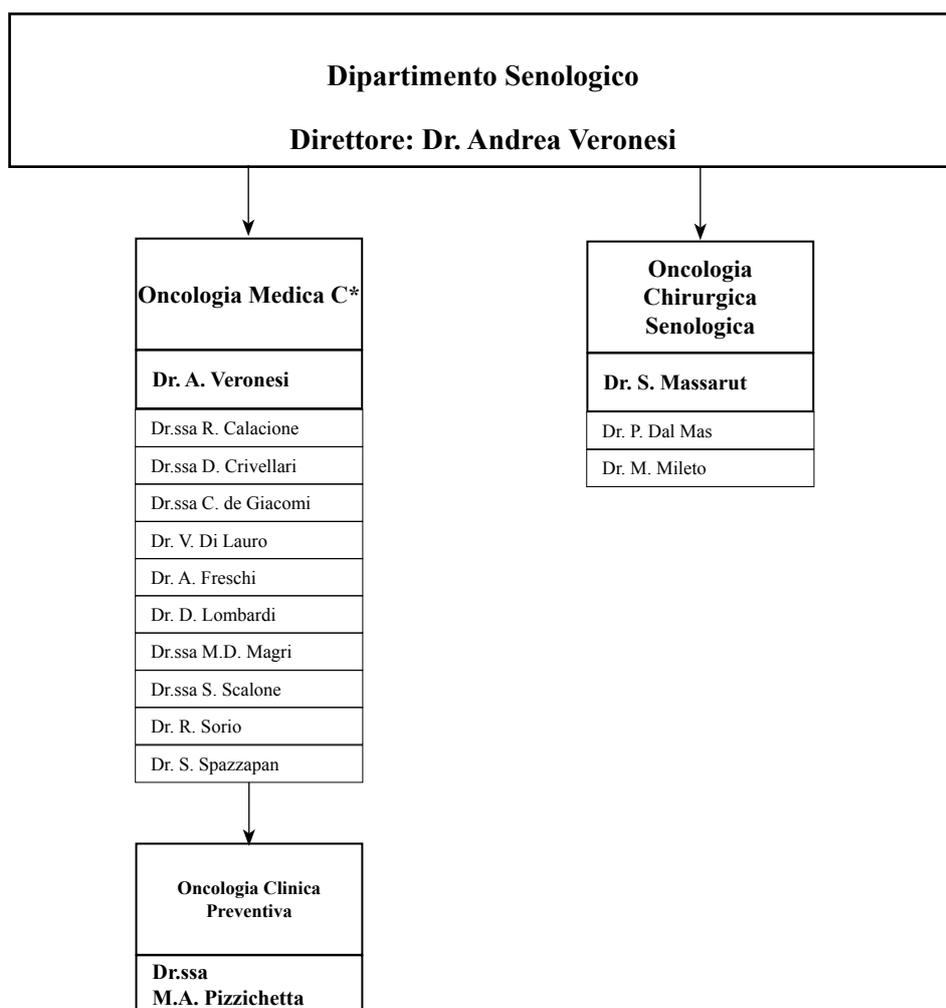
Foto 3: Intervento

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 Strutture 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. S. Massarut

Dirigenti Medici:

Dr. P. Dal Mas, Dr. M. Mileto

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 abituate 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 oltre 2300 casi di biopsia del linfonodo sentinella che è diventata pratica routinaria del carcinoma mammario allo stadio iniziale. Si è concluso ed attualmente è nella fase di follow-up il 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 280 pazienti. Nell'insieme tra Studio Pilota e protocollo TARGIT-A, TARGIT-B sono state trattate con radioterapia intraoperatoria circa 360 pazienti.

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 stato consolidato l'utilizzo dell'OSNA, metodica di biologia molecolare, nello studio intraoperatorio del "linfonodo sentinella" riducendo il numero di reinterventi per linfonodo sentinella positivo.

Continua una proficua collaborazione con l'Oncologia Sperimentale II 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. ha migliorato la collaborazione con il Gruppo di diagnostica predittiva e di counselling genetico sia dal punto di vista scientifico che clinico.

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 della presenza 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.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Perin T, Canzonieri V, Memeo L, Massarut S. Breast metastasis of primary colon cancer with micrometastasis in the axillary sentinel node: a metastasis that metastasized? *Diagn Pathol.* 2011 May 28;6:45.
- Sigalotti L, Fratta E, Bidoli E, Covre A, Parisi G, Colizzi F, Coral S, Massarut S, Kirkwood JM, Maio M. Methylation levels of the "long interspersed nucleotide element-1" repetitive sequences predict survival of melanoma patients. *J Transl Med.* 2011 May 26;9:78.

Oncologia Medica C

Personale clinico-scientifico


Direttore:
Dr. A. Veronesi
Condirettori:

Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio

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

Contrattisti:

Dr. P. Carli, Dr.ssa Elda Lamaj

Specializzandi:

Dr.ssa L. Militello, Dr.ssa A. Russo, Dr.ssa E. Torrisi, Dr. Alessandro Tuzi

Biologa Data Manager:

Dr.ssa A. Spada*

Infermiera di Ricerca:

IP A.M. Colussi*

Data Manager:

M.Oliva, Dr.ssa D. Quitadamo*, Dr.ssa C.Santin, Dr.ssa G. Tabaro*, Dr.ssa E. Turchet*

Contrattiste:

Dr.ssa E. Berto*, IP O. Borghese*

**Personale Ufficio Studi Clinici Controllati della Direzione Scientifica, diretto dal Direttore della S.O.C.*

Articolazione della S.O.C. 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 valutazione del rischio e nella sorveglianza clinica delle famiglie ad alto rischio genetico per tumori della mammella e ovaio.

La Struttura Operativa Complessa 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 Struttura Operativa Complessa comprende inoltre una Struttura 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 2011

L'entità numerica dell'attività clinica dell'Oncologia Medica C, comparata con quella svolta nel 2010 è dettagliata in Tabella 1 (l'attività di diagnostica precoce oncologica è riportata nella parte dedicata alla Struttura Operativa Semplice Oncologia Preventiva). L'attività di degenza ha visto **N. 937 ricoveri in degenza ordinaria** e, congiuntamente all'Oncologia Chirurgica Senologica, **N. 852 ricoveri in regime di Day-Hospital**. In regime di DH sono state effettuate dall'Oncologia Medica C **N. 6.722 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 di **N. 10.020 prestazioni ambulatoriali**.

Tabella I: Attività di oncologia clinica

	2010	2011
N° ricoveri ordinari	1.150	937
N° ricoveri DH	1082 ¹	852 ¹
N° prestazioni ambulatoriali	14.827	10.020
N° chemioterapie iniettive DH	5.902	6.722

¹ Congiuntamente all'Oncologia Chirurgica Senologica

È inoltre proseguita la sorveglianza clinica delle famiglie con predisposizione al cancro eredo-familiare della mammella e ovaio. Nel corso del 2011 sono state effettuate 350 visite per la valutazione del rischio genetico, sorveglianza clinica modulata e valutazione per studi nazionali multicentrici di prevenzione primaria e secondaria specifici per l'alto rischio genetico; è altresì proseguita, in collaborazione con la Biobanca, la raccolta del siero dei soggetti mutati.

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 sia con i vari Specialisti per l'ottimizzazione della scelta della terapia precauzionale con la discussione settimanale dei nuovi casi.

Dal punto di vista operativo l'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 e ginecologica nella donna anziana.

Nel corso del 2011 è stata svolta una **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 Oncologia Clinica Preventiva, nel corso del 2011 si è conseguito quanto segue.

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:

- 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 (dei quali quelli ancora in corso sono elencati a parte) riguardanti la patologia mammaria, ginecologica e il me-

lanoma con presentazione di dati preliminari in diverse sedi e pubblicazione di dati maturi.

- È proseguito l'arruolamento o il follow-up nei 4 trials di terapia ormonale (SOFT, TEXT, FACE, SOLE) 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.
- Nell'ambito di studi interni all'Istituto, della 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.

Progettualità interna della Struttura Operativa Complessa

La progettualità per il 2012, dettagliata anche nelle relazioni della Struttura 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 impegnate 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 da un Dirigente Medico dell'Unità Operativa Complessa, la cui attività è descritta altrove nella presente Relazione.

Contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca.

- La Struttura Operativa Complessa, assieme alla Struttura Operativa Semplice collegata, si propone di contribuire nel corso del 2012 con le sue attività cliniche nell'ambito del carcinoma mammario, del melanoma e delle neoplasie ginecologiche alla linea di ricerca 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 2012 di continuare a contribuire alla linea di ricerca 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

- Aebi, S., Sun, Z., Braun, D., Price, K. N., Castiglione-Gertsch, M., Rabaglio, M., Gelber, R. D., Crivellari, D., Lindtner, J., Snyder, R., Karlsson, P., Simoncini, E., Gusterson, B. A., Viale, G., Regan, M. M., Coates, A. S., and Goldhirsch, A.: Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: Long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol*, 22[9], 1981-1987. 2011.
- Regan, M. M., Neven, P., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Ejlertsen, B., Mauriac, L., Forbes, J. F., Smith, I., Lang, I., Wardley, A., Rabaglio, M., Price, K. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., [as collaborators of BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups], 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., and Gloghini, A.: Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*, 12[12], 1101-1108. 2011.
- Karlsson, P., Sun, Z., Braun, D., Price, K. N., Castiglione-Gertsch, M., Rabaglio, M., Gelber, R. D., Crivellari, D., Collins, J., Murray, E., Zaman, K., Colleoni, M., Gusterson, B. A., Viale, G., Regan, M. M., Coates, A. S., and Goldhirsch, A.: Long-term results of International Breast Cancer Study Group Trial VIII: adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Ann Oncol*, 22[10], 2216-2226. 2011.
- Magazzino, F., Katsaros, D., Ottaiano, A., Gadducci, A., Pisano, C., Sorio, R., Rabaiotti, E., Scambia, G., Cormio, G., Scarampi, L., Greggi, S., Savarese, A., Marinaccio, M., Scollo, P., and Pignata, S.: Surgical and Medical Treatment of Clear Cell Ovarian Cancer: Results From the Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer*, 21[6], 1063-1070. 2011.
- Pignata, S., Scambia, G., Ferrandina, G., Savarese, A., Sorio, R., Breda, E., Gebbia, V., Musso, P., Frigerio, L., Del Medico, P., Lombardi, A. V., Febbraro, A., Scollo, P., Ferro, A., Tamberi, S., Brandes, A., Ravaioli, A., Valerio, M. R., Aitini, E., Natale, D., Scaltriti, L., Greggi, S., Pisano, C., Lorusso, D., Salutari, V., Legge, F., Di Maio, M., Morabito, A., Gallo, C., and Perrone, F.: Carboplatin Plus Paclitaxel Versus Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin As First-Line Treatment for Patients With Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 29[27], 3628-3635. 2011.

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE ONCOLOGIA CLINICA PREVENTIVA

Dirigente Medico responsabile:

Dr.ssa M.A. Pizzichetta

Articolazione dell'Unità Operativa e sue funzioni clinico-scientifiche

La S.O.S di S.O.C. Oncologia Clinica Preventiva ha svolto nel 2011 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.

Attività clinico-scientifica per il 2011

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 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 o 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 2011, 829 **visite** (di cui 706 nuove prime visite e 123 visite di controllo) e osservazioni dermatologiche in epiluminescenza associate alle visite, 327 **biopsie** di lesioni cutanee e 135 **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 demoscopia, 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 e ha prodotto una serie di pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali prestigiose.

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

Sono stati condotti una serie di progetti di ricerca sia a livello istituzionale 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 con gli Ospedali di Pordenone, Merano, Ravenna, Niguarda di Milano e con i dipartimenti Dermatologici di Università italiane (Roma, Firenze, Modena, Napoli) e straniere (Graz, Sidney, Miami) e il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York.

Sono state raccolte 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 2012 include un progetto di studio clinico cooperativo nell'ambito dell'IMI (Italian Melanoma Intergroup) sulle caratteristiche cliniche-dermoscopiche e sui fattori prognostici dei melanomi nodulari e la valutazione statistica dei dati relativi allo studio multicentrico internazionale sul nuovo parametro dermoscopico, la rete invertita. Sarà valutata la frequenza, la sensibilità e la specificità della rete invertita nel melanoma e nei 3 gruppi di controllo reclutati.

Contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca

La Struttura Operativa semplice si propone di contribuire per il 2012 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.

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 è costituito dalle Strutture Operative Complesse di Chirurgia Oncologica Generale, Chirurgia Oncologica Ginecologica, Chirurgia Oncologica Senologica, Gastroenterologia Oncologica, Anestesia e Rianimazione e dalla Struttura Semplice di Terapia del dolore.

Esso dispone, insieme di 59 letti di degenza nel reparto chirurgico, 4 sale operatorie nella piastra chirurgica, 4 letti di terapia intensiva, ambulatori dedicati per visite ed interventi chirurgici di Day Surgery, 2 sale endoscopiche. Una delle sale operatorie è attrezzata stabilmente con un'apparecchiatura Mobetron, per il trattamento radiante intraoperatorio (IORT).

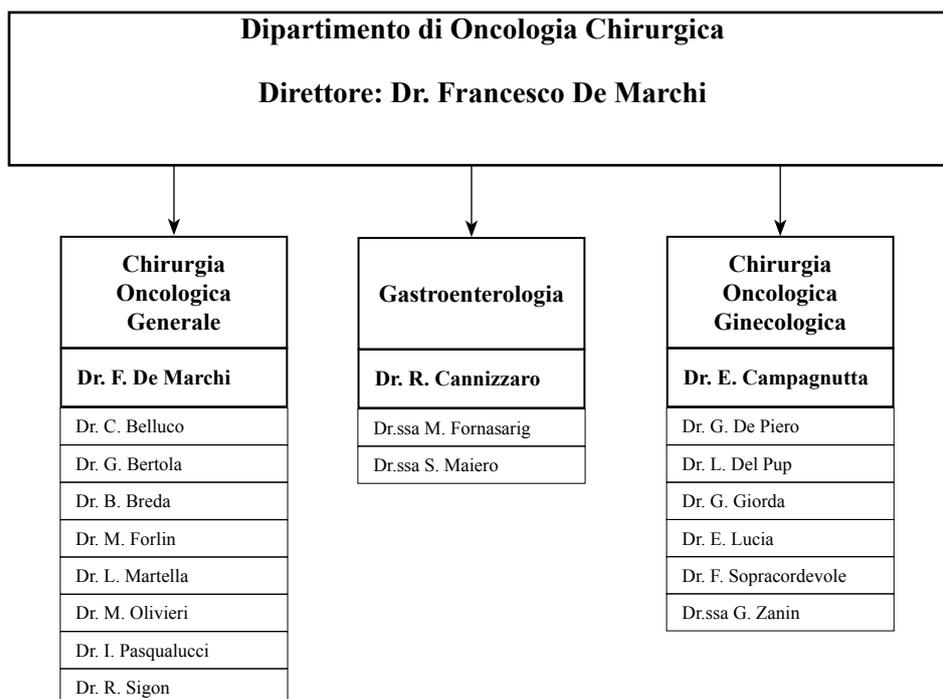
Nel Dipartimento si tratta la gran parte delle patologie neoplastiche dell'apparto gastro-enterico, del torace/mediastino, genitale femminile, della cute e dei tessuti molli.

Il trattamento è imperniato sulla multidisciplinarietà, e si avvale di un'ampia collaborazione tra gli specialisti delle varie tecniche terapeutiche utilizzabili. Si tratta sempre quindi di un approccio di terapia che integra variamente Radioterapia, Chemioterapia, Chirurgia, Radiologia interventistica. Gran parte dell'attività è rivolta al trattamento di forme tumorali recidive e/o avanzate, affiancando alla chirurgia tradizionale e laparoscopica oltre alla IORT, la Chemioipertermia intraperitoneale, la Termoablazione, la Crioterapia ed altre metodiche.

La diagnostica si avvale del prezioso contributo della gastroenterologia, che mette a disposizione una lunga esperienza, tra l'altro, di ecoendoscopia ed enteroscopia con videocapsula ed enteroscopia. A queste branche di terapia fa da supporto un variegato ventaglio di laboratori di ricerca, dotati delle più sofisticate e moderne attrezzature, che fornisce dettagli di istologia, immunoistochimica, biologia molecolare, genetica, immunogenetica, metabolica, atti a trattare ogni paziente con la terapia più appropriata, dotata delle maggiori probabilità di successo.

C'è quindi fra queste strutture un continuo scambio di informazioni, utile per la decisione terapeutica e fondamentale per lo studio della malattia tumorale e per la messa a punto di nuove indagini diagnostiche e tecniche innovative di trattamento.

L'attività del Dipartimento è rivolta in particolar modo alla prevenzione secondaria ed alla diagnostica precoce del cancro. Partecipa quindi attivamente agli screening del cancro della mammella, della cervice uterina e del colon-retto e dedica ampio spazio alla sorveglianza dei pazienti a rischio di cancro (portatori di lesioni pre-cancerose, persone con alta familiarità di cancro, o ereditarietà, etc). Dall'altro lato, essendo centro di riferimento per la malattia avanzata e/o recidiva, gran parte dell'attività operatoria è dedicata al trattamento della malattia "localmente avanzata", che consente nell'ambito di un trattamento integrato chemio/radioterapico, di ricavare in molti casi uno spazio per una chirurgia resettiva con ancora uno scopo di cura.



Chirurgia Oncologica Generale

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. F. De Marchi

Dirigenti Medici:

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

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.

La struttura dispone di 24 letti di degenza. L'attività operatoria si svolge in 6 sedute operatorie alla settimana. Quella ambulatoriale, di prima visita e follow-up, si articola in orari dedicati per ogni tipo di patologia.

La struttura è costituita da gruppi di lavoro, con uno o due chirurghi dedicati.

I gruppi di lavoro attivi sono i seguenti:

- Tumori dell'esofago e dello stomaco;
- Tumori colo-rettali;
- Tumori del polmone, pleura e mediastino;
- Tumori neuroendocrini;
- Tumori del pancreas e delle vie biliari;
- Tumori del fegato;
- Tumori delle ghiandole endocrine;
- Sarcomi dei tessuti molli;
- Melanoma cutaneo ed altri tumori della pelle;
- Tumori del peritoneo.

La disponibilità di moderne attrezzature consente alla Chirurgia Generale di eseguire, oltre alla routinaria chirurgia oncologica, attività altamente specialistiche, "di nicchia". Degni di particolare menzione sono:

- l'apparecchiatura dedicata (Mobetron) per la Radioterapia Intraoperatoria (IORT), che consente di eseguire il trattamento in qualsiasi distretto dell'addome, del retroperitoneo, del torace e degli arti;

- il rettoscopia operatorio (TEM) per la minichirurgia endoscopica del retto;
- l'ecografo di ultima generazione per l'ecografia intraoperatoria, che consente il riscontro e la diagnostica fine intraoperatoria delle piccole lesioni tumorali, e l'esecuzione di una chirurgia con risparmio di parenchima, per esempio nel trattamento delle metastasi epatiche. Favorisce inoltre l'esecuzione di una precisa ablazione dei tumori con Radiofrequenza o Microonde.

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 similari in Italia ed all'estero, per la maggior parte dei tumori trattati.

Le neoplasie del tratto gastro-enterico costituiscono il maggior campo di interesse della divisione, grazie anche alla presenza in Istituto del "gruppo neoplasie gastrointestinali".

Per quanto riguarda il cancro dello stomaco e del cardias, si sta concludendo l'arruolamento dei pazienti affetti da forme localmente avanzate nel protocollo NEORTX, che prevede terapia neoadiuvante con RT-CT seguita da chirurgia radicale più o meno IORT e successiva eventuale CT. Nell'ambito di un altro progetto di studio si trattano casi selezionati di carcinosi peritoneale da K gastrico recidivo, e di K 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 Antiblastica.

Il cancro 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 $\leq T_2$, viene avviata direttamente all'intervento chirurgico, che è di resezione radicale, solitamente per via laparoscopica. Nel caso di localizzazione bassa (fino a 8 centimetri dal margine anale) 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 (LEADER), 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 viene eseguito con tecnica laparoscopia, salvo presenza di controindicazioni. I casi di carcinoma superficiale (T1), se raggiungibile per via trans anale, sono trattati con l'escissione locale, eventualmente con TEM. Il successivo esame istologico definisce se tale trattamento può considerarsi definitivo (nel caso di carcinomi a basso rischio di metastasi linfonodali e limitati all'invasione della sottomucosa superficiale (sm1)), oppure se è indicata una resezione radicale classica.

La stretta collaborazione con la Gastroenterologia dell'Istituto, punto di riferimento per la Regione Friuli Venezia Giulia, tra l'altro, per lo screening del carcinoma colo-rettale, 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 (es. Peutz-Jeger).

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, se facilmente resecabile e di dimensioni < 5 cm. In caso contrario, o 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.

Sempre nell'ambito dei tumori dell'addome, ampio spazio è dato allo studio ed al trattamento delle metastasi epatiche da cancro colo-rettale, la cui prognosi è radicalmente cambiata negli ultimi anni grazie alla messa a punto di trattamenti chemioterapici efficaci e l'introduzione dei cosiddetti farmaci "biologici". La malattia metastatica epatica viene quindi generalmente sottoposta a chirurgia immediata se resecabile ed a basso rischio. Altrimenti viene prima utilizzata una chemioterapia neo-adiuvante o di conversione (a seconda dei casi). Grazie all'utilizzo dell'ecografia intraoperatoria, la chirurgia è sempre più spesso conservativa, con risparmio del parenchima sano. Come trattamenti complementari, o alternativi, ampio spazio è dato alla Termoablazione con radiofrequenza o microonde, e in casi selezionati, alla radioterapia stereotassica.

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 "resecabile borderline" (malattia linfonodale iniziale e/o parziale coinvolgimento delle strutture vascolari regionali da parte del tumore) nell'ambito di uno studio controllato, il trattamento prevede una chemio-radioterapia neo-adiuvante, successiva chirurgia resettiva con radioterapia intraoperatoria (IORT).

Nel campo della chirurgia del cancro del polmone, l'attività della struttura ha avuto una significativa crescita a metà dell'anno, grazie all'avviamento di una collaborazione con un esperto chirurgo toracico esterno. Ciò è stato particolarmente proficuo per quanto riguarda il trattamento chirurgico del cancro polmonare primitivo, che quindi si è aggiunto alla già presente chirurgia delle lesioni polmonari secondarie.

Grande attenzione è stata dedicata anche nel corso del 2011 al trattamento chirurgico dei sarcomi delle parti molli, sia delle estremità e del tronco, che del retroperitoneo, sempre in stretta collaborazione con gli Oncologi medici e radioterapisti. Si è ulteriormente consolidata l'esperienza di trattamento combinato "di induzione" chemio-radioterapico, seguito dall'intervento chirurgico di asportazione radicale associato a radioterapia intraoperatoria (IORT), che ha consentito di eseguire numerosi casi di chirurgia conservativa d'organo o d'arto, riducendo drasticamente i casi di resezione viscerale multipla e di amputazione d'arto.

La IORT è stata inoltre associata alla chirurgia in casi di cancro del retto primitivo/recidivo, di cancro del pancreas, di cancro gastrico.

Per quanto riguarda il melanoma cutaneo, le recenti nuove linee guida in proposito hanno consentito di ridurre il numero di pazienti per cui è indicata la ricerca del linfonodo sentinella. 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 ed addominali), passibili in casi selezionati di trattamento chirurgico resettivo.

Complessivamente nel 2011 l'Unità Operativa ha effettuato 691 ricoveri, per 5301 giornate di degenza. Sono stati eseguiti 599 interventi chirurgici in 280 sedute operatorie, per 1135 ore di utilizzo effettivo di sala operatoria. Il punteggio medio DRG della chirurgia eseguita è stato di 1,97. Le prestazioni ambulatoriali eseguite sono state 3170.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca nel corso del 2011 sono proseguiti gli studi clinici multidisciplinari e i progetti di ricerca traslazionale finalizzati all'identificazione di fattori predittivi di risposta ai chemioterapici e alla radioterapia, necessari per la messa a punto di forme di terapia personalizzata. Questi progetti di ricerca sono svolti in collaborazione con altre Strutture Operative all'interno dell'Istituto e con centri di ricerca nazionali ed internazionali e si avvalgono dell'utilizzo di una apposita banca biologica.

In particolare sono in corso i seguenti studi clinici e progetti di ricerca:

- Studio clinico multicentrico sulla modulazione del trattamento chirurgico nei carcinomi del retto localmente avanzato sottoposti a radio-chemioterapia preoperatoria;
- Studio clinico multicentrico di fase II mediante trattamento integrato multimodale nel carcinoma dello stomaco localmente avanzato, che prevede chemioterapia di in-

duzione, successiva chemio/radioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia + eventuale IORT e chemioterapia postoperatoria, in via di conclusione.

- Analisi del 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;
- Analisi del profilo fosfoproteomico in biopsie di carcinomi del retto pre-trattamento radio-chemioterapico per l'identificazione di fattori molecolari associati alla risposta al trattamento;
- Studio di validazione della metodica di prelievo di tessuto da metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale pre-trattamento chemioterapico con agobiopsia CT/Eco-guidato, (in collaborazione con l'Istituto nazionale dei Tumori di Milano). La prima parte di questo studio ha confermato la fattibilità di analisi di fosfoproteomica su tessuto tumorale prelevato per via percutanea con ago sottile.
- Identificazione e caratterizzazione delle cellule staminali del cancro nei carcinomi del colon-retto;
- Studio sul possibile arresto della crescita neoplastica nei GIST mediante utilizzo di specifici microRNA;
- Analisi sieroproteomica per l'identificazione di nuovi bio-marcatori per la diagnosi precoce dei carcinomi del colon-retto;
- Grazie ai fondi provenienti dal fondo del 5% del CRO accordati "a progetto" dalla Direzione Scientifica, si è ulteriormente consolidata ed ampliata la stretta collaborazione tra la S.O.C. di Chirurgia Oncologica Generale e la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica, allo scopo di identificare biomarcatori di risposta e di tossicità utilizzabili nel trattamento personalizzato di pazienti affetti da carcinoma colo-rettale e dello stomaco.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Cecchin E, Agostini M, Pucciarelli S, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, De Mattia E, Friso ML, BIASON P, Visentin M, Nitti D, Toffoli G. Tumor response is predicted by patient genetic profile in rectal cancer patients treated with neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Pharmacogenomics J.* 2011 Jun;11(3):214-26. Epub 2010 Apr 6.
- Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasarig M, Buonadonna A, Boz G, Innocente R, Perin T, Cossaro M, Polesel J, De Marchi F. Long-Term Outcome of Patients with Complete Pathologic Response after Neoadjuvant Chemoradiation for cT3 Rectal Cancer: Implications for Local Excision Surgical Strategies. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun 21PMID:21691880.

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, Dr. E. Lucia

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Chirurgica 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.

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

Continua l'incremento numerico di casi afferenti da tutta Italia di tumori maligni ovarici in fase avanzata e delle recidive, nelle quali, nei casi responsivi alla chemioterapia, si esegue una chirurgia molto aggressiva, che frequentemente contempla l'asportazione di organi addominali, milza, coda di pancreas, tratti di intestino etc. In casi selezionati, dopo chirurgia con residuo neoplasitico zero, si associa anche un trattamento endoperitoneale, mediante chemioipertermia.

Altre attività di rilievo sono rappresentate da:

- **Attività didattica** permanente in collaborazione con l'AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani) di chirurgia radicale addomino pelvica. Due corsi annuali residenziali aperti a Medici Ginecologi provenienti da tutte le regioni italiane. In tali corsi viene utilizzata la proiezione diretta degli interventi chirurgici dalla sala operatoria alla sala convegni (live surgery).
- **Studio ecografico** pre operatorio per la modulazione del trattamento chirurgico del carcinoma dell'endometrio.
- **Il servizio di ecografia ginecologica** con approccio transvaginale per lo studio preo-

peratorio, per il follow-up delle neoplasie ginecologiche e per il controllo degli effetti, a livello uterino, delle terapie mediche adiuvanti nel campo del carcinoma della mammella.

- **Esecuzione dell'HPV-DNA test** in pazienti affette da ASCUS o trattate chirurgicamente per carcinoma in situ della cervice uterina.
- **Collaborazione con Oncologia Medica** per attuazione di nuovi protocolli con l'utilizzazione di seconde, terze linee chemioterapiche e farmaci sperimentali e "intelligenti" dopo il trattamento chirurgico delle recidive del cancro ovarico.
- **Acquisizione di un sofisticato colposcopio** con sistema di acquisizione immagini per monitoraggio clinico e didattica.

Attività Clinico-Scientifica per il 2011

L'attività ambulatoriale si rivolge soprattutto alla diagnosi precoce dei tumori ginecologici e ad 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, biotipi e visite di follow-up ripetute. È attivo un ambulatorio per l'esecuzione dell'HPV test ai fini del follow-up delle displasie di alto grado della cervice uterina e dell'ASC-US (alterazioni citologiche di natura non altrimenti determinata) secondo le linee guida regionali.

Di particolare rilievo l'utilizzo della 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 lombo-aortica. 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 universalmente validato, sembra dare buone risposte in termini 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 termocoagulazione mediante radiofrequenza per le lesioni piccole, non altrimenti trattabili. Quando necessario viene eseguito il trattamento endoperitoneale, mediante chemio ipertermia, delle pazienti con recidiva di cancro ovarico, nelle quali l'intervento chirurgico abbia raggiunto la radicalità. Tale tecnica è resa possibile mediante l'utilizzazione 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, vengono eseguite nel blocco operatorio centrale, grazie alla acquisizione di Mobetron, apparecchio dedicato alla IORT, che rimanendo fisso in sala operatoria, permette 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.

Risultati scientifici rilevanti

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. **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.

Attività didattica permanente in collaborazione con l'AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani) di chirurgia radicale addomino pelvica. Due corsi annuali residenziali aperti a Medici Ginecologi provenienti da diverse regione italiane. In tali corsi viene usata la proiezione diretta dalla sala operatoria alla sala convegni (live surgery).

Studio ecografico pre operatorio per la modulazione del trattamento chirurgico del carcinoma dell'endometrio.

Il servizio di ecografia ginecologica con approccio transvaginale per lo studio preoperatorio, per il follow-up delle neoplasie ginecologiche e per il controllo degli effetti, a livello uterino, delle terapie mediche adiuvanti nel campo del carcinoma operato della mammella.

Esecuzione dell'HPV-DNA test in pazienti affette da ASCUS o trattate chirurgicamente per carcinoma in situ della cervice uterina.

Collaborazione con Oncologia Medica per attuazione di nuovi protocolli con l'utilizzazione di seconde terze linee chemioterapiche e farmaci sperimentali dopo il trattamento chirurgico delle recidive del cancro ovarico.

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 Oncologia Chirurgica Ginecologica è strettamente connessa con l'attività clinico-chirurgica.

Nell'ambito della linea 1

Continua la collaborazione con la Bio-Banca mediante l'invio di materiale istologico e biologico per lo studio delle neoplasie ovariche e dei sarcomi.

Progetto di ricerca finalizzata "The biological and clinical challenge of ovarian serous carcinoma: markers of disease progression and drug resistance for patients stratification" Studio finanziato da quota 5x1000 (2007) programma di utilizzo n.2 "supporto alle attività di ricerca "voce intramural grants" (Responsabili Prof. Colombatti-Dr. Campagnutta)

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

Si è concluso lo studio multicentrico, internazionale LION finalizzato alla ricerca del ruolo

della linfadenectomia nei tumori ovarici avanzati, nei quali si sia raggiunto un residuo assente di malattia alla fine dell'intervento chirurgico.

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 Oncologia Chirurgica Ginecologica resta leader come centro di I° e II° 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 forme microinvasive, con particolare attenzione alle donne in gravidanza e a quelle HIV positive.

RIEPILOGO QUANTITATIVI DELLE ATTIVITÀ

Prestazioni assistenziali	2010	2011
Day Hospital	*982	483
Ricoveri ordinari	*1.083	567
Visita di controllo ginecologico/consulti	2.116	2.533
Colposcopia/vulvosopia/anoscopia	928	871
Prelievo citologico per pap-test	1.182	1.447
Biopsie apparato genitale	183	264
Interventi di laserterapia e radiofrequenza	244	161
Isteroscopia	384	282
Ecografia transvaginale	1.353	1.703
Procedure diagnostiche terapeutiche relative alla partecipazione al Programma Regionale Regionale di Screening di 2° livello. Regione Friuli Venezia Giulia	1.371	1.078

*1 Day Hospital e i ricoveri ordinari del 2010 comprendono tutta la chirurgia

Gastroenterologia



Personale clinico-scientifico

Direttore: Dr. R. Cannizzaro

Dirigenti medici: Dr.ssa M. Fornasarig, 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 breath test all'idrogeno, test alla secretina, test di funzionalità epatica quantitativa, e test di permeabilità gastro-intestinale.

Tecnologie/apparecchiature significative possedute

La S.O.C. di Gastroenterologia ha in dotazione esofagogastroduodenoscopi con NBI e HD, colonscopi con NBI e HD per una corretta valutazione di neoplasie del tratto gastroenterico in particolare neoplasie precoci, endoscopi laterali, due ecoendoscopi radiali e due lineari per la stadiazione delle neoplasie, minisonde ecoendoscopiche, l'enteroscopia con videocapsula e l'enteroscopia con singolo pallone per le neoplasie del tenue, l'endomicroscopia con pCLE e il pHmetro con Bravo System.

Attività clinico-scientifica per il 2011

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 focalizzata per lo studio delle forme di predisposizione ereditaria e delle forme familiari. Le forme di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale seguite sono le poliposiche (FAP, AFAP, MAP) e la sindrome di Lynch o HNPCC. L'attività ambulatoriale è dedicata alla consulenza genetica per il riconoscimento delle famiglie affette da queste malattie con l'applicazione dei test genetici. Viene effettuata la registrazione della famiglia con la computerizzazione dei dati anagrafici, clinico-anam-

nestici, la ricostruzione dell'albero genealogico e la registrazione dei dati genetici. L'attività di sorveglianza della sindrome di Lynch segue il protocollo internazionale del Gruppo InSIGHT che prevede la colonscopia dai 20-25 anni, ogni 1-2 anni, la gastroscopia, la citologia urinaria, l'ecografia addominale dai 30-35 anni ogni 2 anni. Per quanto riguarda la sorveglianza ginecologica per la prevenzione e/o diagnosi precoce dei tumori dell'utero ed ovaie, abbiamo associato lo studio del marcatore HE4 ai consigli previsti dalle linee guida (visita ginecologica, ecografia trans-vaginale e biopsia endometriale) dai 30-35 anni ogni 1-2 anni. L'attività svolta con relative pubblicazioni è riportata nella relazione del Gruppo Diagnostica Predittiva e Counselling Genetico. La sorveglianza clinica-endoscopica attuata al CRO viene effettuata utilizzando strumenti endoscopici ad alta definizione e con luce NBI associando le colorazioni vitali. Questi strumenti ci hanno permesso di diagnosticare una percentuale del 10% delle lesioni piatte che talvolta non vengono visualizzate con gli strumenti standard. Un incremento nella diagnosi precoce degli adenomi nella sindrome di Lynch è in corso di valutazione da quando abbiamo in dotazione le sonde per l'endomicroscopia confocale. Tali sonde ci permettono di caratterizzare meglio la mucosa colica per identificare cripte aberranti e polipi nascenti.

La finalità della validazione di queste tecniche endoscopiche nella sorveglianza dei soggetti portatori di mutazioni nei geni MMR è nell'allungare i tempi della colonscopia che attualmente viene eseguita con una frequenza di uno-due anni.

Per quanto riguarda le neoplasie del tenue, alla valutazione diagnostica con enteroscopia videocapsulare è stata associata la terapia endoscopica con l'utilizzo dell'enteroscopia a singolo pallone in particolare in pazienti affetti da poliposi FAP, MAP e Peutz-Jeghers.

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, partecipa all'organizzazione dello screening regionale, alla stesura degli indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening, alla formazione degli endoscopisti inseriti nel programma di screening.

Nel 2011 è continuato lo screening regionale, a fronte di una positività media regionale del 4.6% del sangue occulto nelle feci, l'adesione alla colonscopia è stata dell'87.1% a cui il CRO ha contribuito con 165 colonscopie, con la diagnosi di carcinoma in circa il 5.8% e la diagnosi di adenoma nel 43.6%. In questo ambito, vengono diagnosticate con più frequenza con la colonscopia le oligopoliposi (poliposi adenomatose con più di 10 polipi), non secondarie a mutazioni nei geni APC e MUTYH responsabili delle poliposi adenomatose familiari e riferite all'ambulatorio di prevenzione e counselling del cancro del colon definito nel PIANO REGIONALE DELLA PREVENZIONE 2010 – 2012 DGR 2757 del 2010. Obiettivo del nostro lavoro è caratterizzare dal punto di vista patologico-molecolare queste poliposi per definire il follow-up e l'adeguatezza della bonifica endoscopica.

È stata valutata la prevalenza dei laterally spreading tumors (LSTs) in uno studio multicentrico che ha coinvolto 27,400 pazienti sottoposti a colonscopia che è stata del 4.5%, localizzati soprattutto nel colon destro. Il rischio di contenere un adenocarcinoma negli LST è simile a quello dei polipi delle stesse dimensioni ma è aumentato in presenza di grossi noduli o di ulcerazioni.

Componenti della S.O.C. di Gastroenterologia hanno partecipato nell'ambito del GISCOR a delineare le caratteristiche dei programmi di screening. È stato pubblicato lo studio collaborativo italiano sulla rilevazione dei cancri di intervallo e stima della sensibilità dei programmi di screening.

Per la patologia gastrica è proseguito lo studio in collaborazione con le S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica, Microbiologia e Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico". Quest'anno è proseguita l'attività di biobanking di campioni di sangue periferico di soggetti con cancro gastrico (73 pazienti), con familiarità di I grado per cancro gastrico e con lesioni precancerose (126 pazienti) e di biopsie gastriche da sottoporre a coltivazione per l'isolamento, l'inceppamento, lo studio genotipico e dell'antibiotico resistenza di HP. I pazienti con cancro ga-

strico sono stati studiati con ecoendoscopia. L'EUS ha permesso di avviare i pazienti con cancro gastrico localmente avanzato ai trattamenti neoadiuvanti.

È continuato altresì 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.

Nell'arco di quest'anno abbiamo ampliato la banca biologica di soggetti con adenocarcinoma gastrico, di soggetti con gastrite atrofica autoimmune (35 pazienti), e di soggetti per controllo.

È stata valutata la frequenza delle mutazioni della E-Caderina 1 nei pazienti con cancro gastrico, gastrite atrofica autoimmune e familiari di I grado, ritrovate nel 12.5% dei pazienti con cancro gastrico, nel 2% dei familiari di I grado e nel 5% dei pazienti con gastrite cronica atrofica autoimmune.

Sono state valutate le proteine coinvolte nella carcinogenesi con l'identificazione di alcuni pattern proteomici che includono l'iperfibrinogenemia e la ficolin-3.

È proseguito il progetto interdisciplinare su prevenzione e diagnosi precoce di linfoma Non-Hodgkin in pazienti con malattia celiaca in collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica, ambito in cui la S.O.C. con delibera Regionale è centro di riferimento del tumori in celiachia. I risultati dei nostri studi dimostrano una relazione diretta fra una diminuita espressione di proteine (FABP1, FABP2, APOC3, HMGCS2, ACADM e PEPCK) implicate nella via del PPAR e un aumento del grado di diagnosi istologica (Marsh). Sperimentalmente queste proteine sono direttamente riconducibili all'ingestione di glutine e ritornano ai valori normali nei soggetti che rispondono alla dieta, risultando quindi marcatori di riposta alla dieta. Inoltre pazienti con grado istologico maggiore (III) e pazienti refrattari alla dieta modulano differenti proteine coinvolte nella sopravvivenza cellulare, come PEBP1, RAN e PRDX4, note per essere associate a prognosi infausta durante la progressione neoplastica.

Per quanto riguarda lo studio sui tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico, è continuato lo studio sull'efficacia del lanreotide autogel nei pazienti con NET non funzionanti

È stato pubblicato il position paper sul colangiocarcinoma in collaborazione tra le Società Scientifiche AIGO, SIGE, AIOM e AIRO con componenti della S.O.C. di Gastroenterologia

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 anche con minisonde 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, e i trattamenti con APC.

È stata valutato l'accordo tra esperti nella valutazione dei reperti della video capsula endoscopica che ha raggiunto un k di 0.72 nei casi di sanguinamento oscuro-occulto e la prevalenza di lesioni del tenue nei pazienti over ottanta che hanno presentato un'alta prevalenza di neoplasie

È stato rivisto il ruolo del Sorafenib nel trattamento degli epatocarcinomi con particolare attenzione al trattamento della diarrea da Sorafenib.

È stato pubblicato il Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana con il capitolo riguardante le neoplasie affidato a componenti della S.O.C. di Gastroenterologia .

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 la S.O.C. Oncologia Sperimentale 1 per l'applicazione clinica dei test genetici per il cancro colo-rettale sia nelle HNPCC che nelle poliposi familiari.

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). Continuerà lo studio di queste forme per valutare 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.

Continua 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.

Continuerà la raccolta dati nell'ambito dello screening regionale del cancro colo-rettale.

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. E' iniziato uno studio per valutare l'accuratezza diagnostica dell'enteroscopia singolo pallone con l'Università Cattolica di Roma.

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.

È iniziato uno studio per valutare la possibilità di allungare i tempi del follow-up endoscopico che attualmente sono uno-due anni nella sindrome di Lynch e nella MAP.

In collaborazione con l'Unità Operativa di Prevenzione è iniziato uno studio pilota di prevenzione di tumori pancreatici nelle famiglie (due famiglie arruolate) in cui ricorrono neoplasie pancreatiche e melanomi. Nelle famiglie in cui ricorrono in familiari di primo grado questi due tumori lo studio prevede la valutazione per la sorveglianza dell'ecoendoscopia del pancreas e della risonanza magnetica pancreatica a partire dai 45 anni o cinque anni del familiare più giovane affetto da tumore pancreatico. Questo programma di sorveglianza è stato esteso anche alle famiglie (attualmente abbiamo arruolato tre famiglie) in cui ricorrono almeno due familiari di primo grado con neoplasia del pancreas e nei pazienti affetti da sindrome di Peutz-Jeghers.

Continuerà l'arruolamento nel progetto "Caratterizzazione clinico-patologica, immunolo-

gica, 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.

Nell’ambito della Linea 5

Proseguirà lo studio in collaborazione con le S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica, di Microbiologia e di Anatomia Patologica su “Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico”. È iniziato l’arruolamento di pazienti nel progetto Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools AIRC “Cinque per Mille”, condotto in collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Clinica e Sperimentale nella parte che validerà il ruolo della cromo endoscopia, NBI, e pCLE nei pazienti ad alto rischio di cancro gastrico e validerà nuovi marcatori quali E-CDH, VE-CDH, N-CDH e HLA-G oltre a CEA e CA-19 in questa patologia e valuterà il ruolo della neoangiogenesi. 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.

Tabulati sulle prestazioni assistenziali

La S.O.C. nel corso del 2011 ha mantenuto i livelli di prestazioni dell’anno precedente. L’incremento delle prestazioni soprattutto di eco endoscopia e di enteroscopia è indice di una miglior caratterizzazione, in particolare per quanto riguarda la stadiazione loco-regionale dei pazienti con neoplasie dell’apparato digerente. La casistica selezionata, anche per quanto riguarda il contributo allo screening regionale del cancro colo-rettale, ha apportato un importante contributo 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 2010 e del 2011 è sintetizzata nella seguente tabella

	2010	2011
Visite-consulenze	1730	1620
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo superiore	1241	1218
Enteroscopia	11	16
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo inferiore	1568	1520
Enteroscopia con videocapsula	205	202
Endoscopie terapeutiche	510	509
Ecoendoscopia +/-FNA	242	387
Indagini di fisiopatologia digestiva	385	328

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Girelli C.M., Maiero S., Porta P., Cannizzaro R. Small Bowel Capsule Endoscopy Performance in Octogenarians: A Case-Control Study. *J Gerontol A-Biol* 2011, 66 (1): 68-73 (*J Gerontol A Biol Sci Med Sci*)
- Belluco C., De Paoli A., Canzonieri V., Sigon R., Fornasarig M., Buonadonna A., Boz G., Innocente R., Perin T., Cossaro M., Polesel J., De Marchi F. Long-Term Outcome of Patients with Complete Pathologic Response after Neoadjuvant Chemoradiation for cT3 Rectal Cancer: Implications for Local Excision Surgical Strategies. *Ann Surg Oncol* 2011, 18 (13): 3686-3693
- Caggiari L., Toffoli G., De Re V., Orzes N., Spina M., De Zorzi M., Maiero S., Cannizzaro R., Canzonieri V. KIR/HLA combination associated with the risk of complications in celiac disease. *Int J Biol Marker* 2011, 26 (4): 221-228 (*Int J Biol Markers*)
- Pastrello C., Pin E., Marroni F., Bedin C., Fornasarig M., Tibiletti M. G., Oliani C., Ponz De Leon M., Urso E. D., Della Puppa L., Agostini M., Viel A. Integrated analysis of unclassified variants in mismatch repair genes. *Genet Med* 2011, 13 (2): 115-124
- Rotondano G., Bianco M. A., Buffoli F., Gizzi G., Tessari F., Cipolletta L., [as member of the FLIN investigators], Cannizzaro R., Maiero S. The Cooperative Italian FLIN Study Group: prevalence and clinico-pathological features of colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy* 2011, 43 (10): 856-861 (appendice)

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: Tomoterapia
- S.O.C. Oncologia
Radioterapica

Foto 4: Sala
attesa pazienti
- S.O.C. Oncologia
Radioterapica



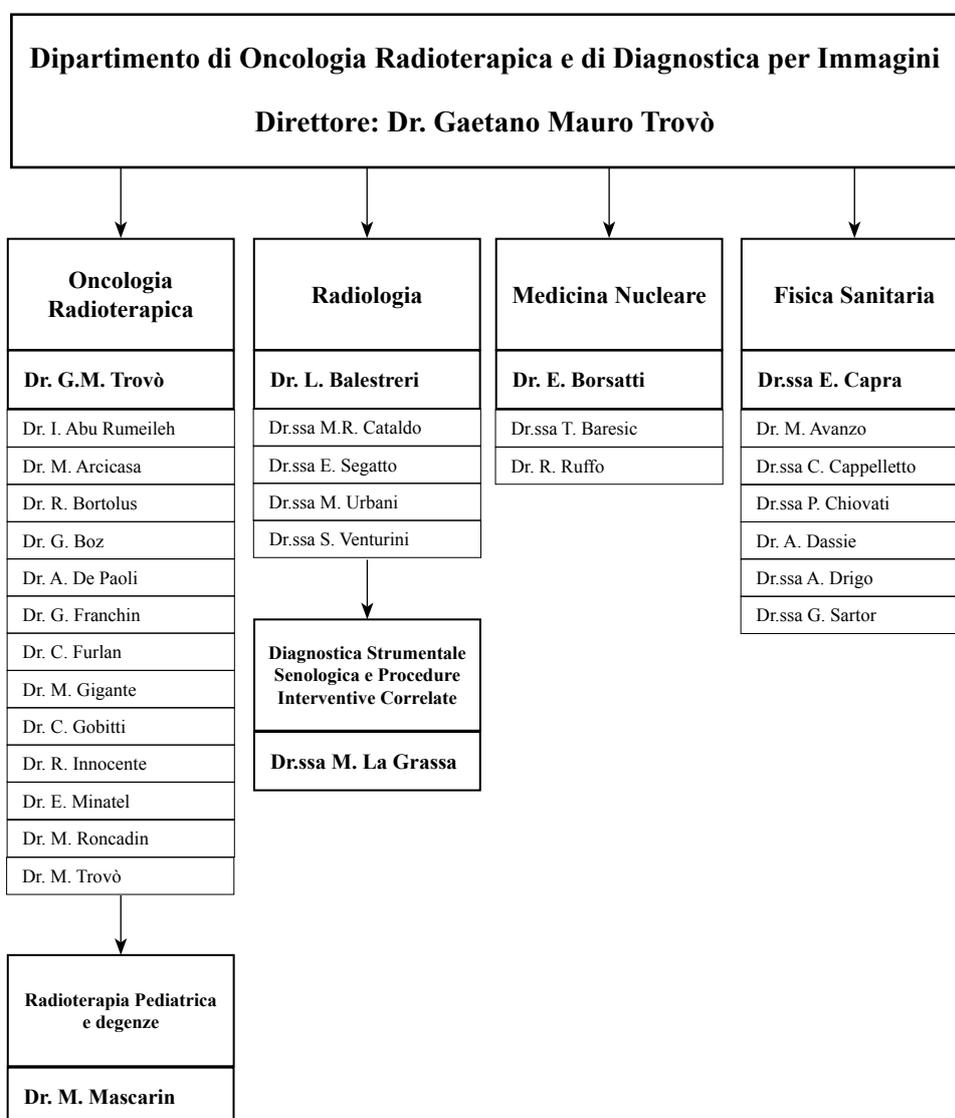
FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

Il Dipartimento di Oncologia Radioterapica e Diagnostica per Immagini è costituito dalle Strutture Operative Complesse di Oncologia Radioterapica, Radiologia, Medicina Nucleare e Fisica Sanitaria e dalle Strutture Operative Semplici di Radioterapia Pediatrica e degenze e Diagnostica Strumentale Senologica e Procedure Interventive Correlate.

La mission del Dipartimento è la diagnosi e la cura dei tumori mediante impiego in qualità e sicurezza delle radiazioni ionizzanti.

L'attività clinica è, per sua stessa natura, impostata sulla collaborazione tra diverse figure professionali e sulla integrazione con altre discipline, che a vario titolo, partecipano al percorso diagnostico e terapeutico del paziente.

Il Dipartimento si caratterizza per le apparecchiature ad alta tecnologia di cui è dotato, per il grande volume di attività assistenziale che svolge, per l'umanizzazione degli ambienti che, con particolare riferimento all'Oncologia Radioterapica, contribuisce alla cura dell'individuo come paziente e come persona.



Oncologia Radioterapica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. M.G. 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. C. Furlan, Dr. M. Gigante, Dr. C. Gobitti, Dr. R. Innocente, Dr. E. Minatel, Dr. M. Trovò

Medico specializzando
Psicologo borsista:

Dr.ssa E. Coassin
Dr.ssa S. Flora

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 simulatore universale, un planning system, un laboratorio tecnico ed ambulatori per visite e terapie mediche integrate. Dal marzo 2011 è funzionante, inoltre, la TAC-Simulatore GE.

Nella sede istituzionale vi sono: reparto degenze, day-hospital, degenze protette, ambulatori, sezione alte energie (1 Acceleratore Lineare di 6 MV e 1 Acceleratore Lineare da 18 MV, 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, 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. Da maggio 2011 è funzionante la nuova TAC Aquilion 4D che permette il gating respiratorio e dal gennaio 2011 è operativo un nuovo Acceleratore Lineare denominato Trilogy che permette la radioterapia volumetrica ad intensità modulata e la “cone beam CT”, che consente una radioterapia guidata dall'immagine TC.

Attività clinico-scientifica

L'attività clinica della S.O.C. di Oncologia Radioterapica è stata mantenuta nell'anno 2011 per quanto riguarda il numero di nuovi pazienti ed è invece aumentata per la qualità delle prestazioni con un notevole incremento di trattamenti IMRT (vedi tabella).

Nelle due sedi sono stati trattati con acceleratore lineare 2515 pazienti di cui 1160 nella sede di Pordenone e 1355 al CRO. L'elevato numero dei campi di trattamento con acceleratore lineare (oltre 160000) è indicatore della complessità della cura erogata.

Nel corso del 2011 è notevolmente aumentata l'attività di radioterapia con intensità modulata di dose (IMRT) (6511 vs 3691 trattamenti erogati) e mantenuta l'attività di Tomoterapia (3648 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 2011 sono stati effettuati complessivamente 1118 ricoveri di cui 277 ricoveri ordinari e 841 ricoveri giornalieri di cui 49% regionali, 51% extraregionali. 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 per terapia di supporto.

Brachiterapia - HDR

Nel corso del 2011, l'attività di Brachiterapia è continuata per le sole neoplasie ginecologiche (corpo dell'utero) e sono stati eseguiti 46 trattamenti.

Radioterapia Metabolica

Nel corso del 2011 è continuato il trattamento dei pazienti affetti da tumore della tiroide (56 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, 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 IORT del 2011 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 continuato 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, in termini di controllo locale della neoplasia e di tossicità, sono stati molto soddisfacenti e non inferiori al trattamento convenzionale. È stato attivato uno studio di PBI a fasci esterni con una dose di 35 Gy in 7 frazioni e sono state trattate altre 50 pazienti.

Nel 2011 sono stati eseguiti complessivamente 93 interventi IORT, di cui 58 procedure IORT-PBI (Partial Breast Irradiation)

Tomoterapia

Nel 2011 sono stati erogati 3648 trattamenti su patologie particolari tipo mesotelioma, pazienti pediatrici, pazienti con neoplasia polmonare iniziale non operabili, o neoplasia ove è stata applicata una "dose escalation". In particolar modo, è stata consolidata la tecnica di radioterapia stereotassica "frame-less"; sono stati irradiati con intento radicale pazienti affetti da carcinoma del polmone non operabile in stadio iniziale.

Radioterapia IMRT

Tutti i pazienti giunti in Radioterapia con neoplasie del distretto ORL sono stati valutati e trattati con l'impiego di tecniche IMRT o Tomoterapia per ridurre gli esiti a distanza della radioterapia a dosaggio radicale, per migliorare la qualità di vita dei pazienti lungo sopravvivenza, ed aumentare, attraverso l'uso della dose-intensity, il controllo loco regionale di malattia.

Neoplasie della prostata

Continua l'intensa attività multidisciplinare con l'Azienda Ospedaliera di Pordenone e la collaborazione stretta con le altre U.O. di Urologia dell'Area Vasta. È attivo l'ambulatorio uro-oncologico c/o al Divisione di Urologia del Policlinico di Pordenone.

Presso la sede di Pordenone, l'utilizzo degli ultrasuoni come tecnica di Image-guidance è oramai consolidato nel trattamento del carcinoma della prostata, organo confinato. Nel corso del 2011 sono iniziati i trattamenti con IMRT e Cone-beam TC che hanno consentito ipofrazionamenti, quindi la cura ad intento radicale ad un crescente numero di pazienti.

Trattamento delle neoplasie bronco-polmonari

Continua l'attività del Comitato di patologia per le neoplasie polmonari presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone. È continuato il trattamento concomitante chemio-radioterapico definito "Tomo-Taxo" in pazienti al 3° stadio, inoperabile. È continuato il reclutamento di pazienti affetti da carcinoma del polmone e candidati a IMRT radicale nello studio "lung injury". Questo è uno studio di ricerca translazionale che ha lo scopo di identificare fattori biologici predittivi di tossicità polmonare legata a radioterapia.

Sistema Qualità e Certificazione ISO 9001:2000

Il progetto di un "Sistema Qualità", all'interno del nostro Dipartimento ha proseguito con i suoi obiettivi, riottenendo la certificazione secondo le norme ISO 9001:2008 fino al novembre 2013.

Attività assistenziale

L'attività clinico assistenziale della S.O.C. di Oncologia Radioterapica ha visto anche nel 2011, un incremento di attività in termini di prestazioni e di nuovi pazienti trattati per anno. Nel 2011 sono stati trattati 2515 nuovi pazienti e sono state intestate 1520 nuove cartelle cliniche ed eseguite 9800 simulazioni di piano di cura. Sono praticamente raddoppiate le prestazioni legate all'alta tecnologia (metodiche IMRT). Sono stati erogati 3648 trattamenti con Tomoterapia e 6511 trattamenti con IMRT (+76%).

Con l'avvio del nuovo Acceleratore Lineare Trilogy, in grado di erogare trattamenti radio-terapici IGRT, si è provveduto a sostituire il sistema di rete interno della RT "VARIS" con il sistema di rete "ARIA". È stato organizzato un corso di formazione sul campo che ha coinvolto tutto il personale del reparto (medici, fisici, TSRM, infermieri ed amministrativi).

L'aumentata qualità dei trattamenti ha comportato proporzionalmente un maggior impegno da parte di tutti gli operatori della S.O.C. di Oncologia Radioterapica (medici, tecnici, infermieri) e della S.O.C. di Fisica Sanitaria.

È stata mantenuta anche l'attività della IORT, sia per le neoplasie retroperitoneali, della pelvi e degli arti con l'impiego dell'acceleratore dedicato Mobetron, che i trattamenti intraoperatori del carcinoma della mammella con l'apparecchio Intrabeam System.

Nel 2011 si è concluso, con la collaborazione della S.O.C. di Fisica Sanitaria, l'attività relativa al progetto "Tomotherapy Technology Assessment in Radiation Oncology", afferente al Programma Integrato di Oncologia n.5 del Ministero della Salute, che vedeva 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.

Tra le diverse iniziative organizzate dal reparto nell'arco del 2011 figurano: nel maggio 2011 il Convegno Triveneto sul "Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate" per conto della SIT; nel mese di giugno il Corso Itinerante AIRO "La radioterapia nel carcinoma gastrico, indicazioni cliniche e criteri guida di trattamento"; nel novembre 2011 il Corso su "La patologia nodulare tiroidea: dalla diagnosi alla terapia. Percorso integrato ospedale e territorio"; nel mese di ottobre è stato organizzato un incontro aperto agli imprenditori ed "Amici del CRO" dal titolo: "La radioterapia guidata dall'immagine" per presentare l'apparecchio AQUILION – La quarta dimensione della radioterapia.

Il Presidente del GUONE, operante in Radioterapia, ha organizzato numerosi eventi in ambito triveneto sulle patologie del distretto genito-urinario.

Nel corso dell'anno è stata istituita e riconosciuta l'Associazione "Rete del Sollievo", estesa in tutto il territorio nazionale, per facilitare l'accesso dei pazienti con metastasi ossee ai Centri di Radioterapia. Il nostro Centro è stato definito coordinatore della Regione Friuli Venezia Giulia.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

			2010			2011
	PN	Aviano	TOT	PN	Aviano	TOT
N° paz. trattati/anno (con Acc. Lin.)	1129	1341	2470	1160	1355	2515
N° nuove cartelle intestate			1332			1520
N° simulazioni	1374	6111	7485	2150	7650	9800
N° campi di tratt. con Acceleratore Lineare	56682	103345	160027	54644	108904	163548
N° trattamenti IMRT		3691	3691		6511*	6511*
N° trattamenti con Tomoterapia		3783	3783		3648	3648
N° trattamenti – HDR		59	59		46	46
N° pazienti trattati / anno con curieterapia metabolica		44	44		56	56
N° trattamenti RT intraoperatoria		49	49		35	35
N° trattamenti IORT mammella		52	52		58	58
N° trattamenti stereotassi		3	3		2	2
N° trattamenti pediatrici		823	823		718**	718**
N° sedute chemioterapia, terapia supporto, medicazioni e irrigazioni	1234	3255	4489	1226	2759	3985
N° prelievi ematici	640	2330	2970	598	2244	2842
N° totale ricoveri - sez. degenze		259	259		277	277
N° totale ricoveri in day-hospital		836	836		841	841

* già calcolati nella somma dei trattamenti con Acc. Lineare

** già calcolati nella somma dei trattamenti con Acc. Lineare

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Karlsson P., Cole B. F., Colleoni M., Roncadin M., Chua B. H., Murray E., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gruber G. Timing of Radiotherapy and Outcome in Patients Receiving Adjuvant Endocrine Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2011, 80 (2): 398-402 (1AUTCRO;Int J Radiat Oncol Biol Phys;INTERNAZIONALE)
- Pucciarelli S., Del Bianco P., Efficace F., Serpentine S., Capirci C., De Paoli A., Amato A., Cuicchi D., Nitti D. Patient-reported Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Multicenter Prospective Observational Study. *Ann Surg* 2011, 253 (1): 71-77 (RESPSCI)
- De Vita F., Orditura M., Martinelli E., Vecchione L., Innocente R., Sileni V. C., Pinto C., Di Maio M., Farella A., Troiani T., Morgillo F., Napolitano V., Ancona E., Di Martino N., Ruol A., Galizia G., Del Genio A., Ciardiello F. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Brit J Cancer* 2011, 104 (3): 427-432 (1AUTCRO;Br J Cancer)
- Franchin G., Vaccher E., Talamini R., Politi D., Gobitti C., Minatel E., Lleshi A., Sartor G., Mascarin M., Abu Rumeileh I., Trovò M. G., Barzan L. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)/Tomotherapy following neoadjuvant chemotherapy in stage IIB-IVA/B undifferentiated nasopharyngeal carcinomas (UCNT): A mono-institutional experience. *Oral Oncol* 2011, 47 (9): 905-909
- Gobitti C., Borsatti E., Arcicasa M., Roncadin M., Franchin G., Minatel E., Skrap M., Zanotti B., Tuniz F., Cimitan M., Capra E., Drigo A., Trovo M. G. Treatment of recurrent high-grade gliomas with GliaSite brachytherapy: a prospective mono-institutional Italian experience. *Tumori* 2011, 97 (5): 614-619

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE RADIOTERAPIA PEDIATRICA E DEGENZE

Dirigente Medico Responsabile:

Dr. M. Mascarin

La S.O.S. di Radioterapia Pediatrica effettua trattamenti radioterapici a pazienti affetti da tumori solidi dell'età pediatrica e dell'adolescenza. In particolare, le principali linee di ricerca collaborative con altri Istituti italiani ed europei riguardano i sarcomi delle parti molli localizzati e metastatici, i linfomi e i tumori cerebrali (medulloblastoma/PNET, ependimomi, gliomi). Il trattamento di un bambino o di un giovane adulto con radioterapia costituisce un approccio importante nella cura del tumore, specie per il controllo locale, anche se particolarmente delicato per il rischio di effetti collaterali tardivi. La S.O.S. di Radioterapia Pediatrica è espressione di rinnovamento e di evoluzione nel campo tecnologico e in quello dell'assistenza oncologica. È infatti dotata delle più moderne risorse tecnologiche in grado di consentire trattamenti radioterapici di alta precisione per bambini e adolescenti affetti da neoplasia. Abbiamo continuato ad applicare tecniche quali l'IMRT e la Tomoterapia, che costituiscono una importante innovazione rispetto ai trattamenti radioterapici convenzionali. Il CRO di Aviano nel 2005 è stato il primo centro italiano ad utilizzare la Tomoterapia in età pediatrica nonché uno fra i primi al mondo. Il nostro centro 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. Inoltre, è in atto una collaborazione continuativa ed operativa con il Centro di Emato-Oncologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone. Presso il CRO, vengono generalmente trattati giornalmente con radioterapia dai 2 ai 6 pazienti di età pediatrica. Nel corso del 2011, molti pazienti sono stati trattati con tecniche conformazionali, altri con tecniche speciali, di cui 4 pazienti pediatrici sono stati trattati con IMRT e 15 con Tomoterapia. I due terzi dei giovani pazienti trattati provengono da fuori regione. Riteniamo possa essere importante trattare i bambini e i giovani fornendo loro la migliore qualità in termini tecnologici e di esperienza clinica, considerando che l'obiettivo finale sarà quello di apportare un miglioramento della qualità di vita di coloro che dopo la malattia oncologica in età pediatrica diventeranno adulti.

L'Area Giovani

L'Area Giovani, attiva presso il CRO dal gennaio 2007, è un'area dedicata agli adolescenti e ai giovani adulti (età 14-24 anni) affetti da malattia oncologica e si occupa di ricovero e cura. L'Area Giovani nasce dalla convergenza e dalla collaborazione del Dipartimento di Terapia Radiante e Metabolica, del Dipartimento di Oncologia Medica, della Terapia del dolore, del Servizio di Psicologia, della Biblioteca per i Pazienti e di alcune Associazioni Genitori o di Volontariato. Per tale ragione, il termine Area è stato adottato per sottolineare l'idea di "laboratorio", di "crocevia multidisciplinare", di sperimentazione di modelli gestionali innovativi. Il progetto Area Giovani si è ispirato alla filosofia della "patient centered care". Dai dati di letteratura si evince che 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. 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. Inoltre, non è da sottovalutare 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. Inoltre, abbiamo cercato di curare e migliorare il più possibile l’aspetto che riguarda l’informazione sanitaria nei confronti dell’adolescente. L’Area Giovani, infatti, ha sviluppato fin dall’inizio una collaborazione stretta con la Biblioteca per Pazienti ed il Servizio di Psicologia del nostro Istituto, le quali hanno focalizzato il loro interesse sull’informazione della malattia, e sul supporto psicologico e di svago. Alcune attività specifiche collaborative hanno consentito la realizzazione di iniziative di tipo informativo-educazionale 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. Inoltre, nel 2011 è stata pubblicata una brevissima storia (Diabolik. Zero Negativo. Un colpo speciale) per stimolare i giovani delle scuole alla donazione di sangue, attraverso un messaggio che parte dai giovani ricoverati nel nostro Istituto. Nel corso del 2011 è anche proseguita l’attività 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” e dell’AGMEN. Durante il 2011 sono stati complessivamente accolti 41 nuovi casi pediatrici o adolescenti: di questi 27 erano di età compresa fra i 14 ed i 24 anni.

Publicazioni caratterizzanti l’attività della Struttura Operativa

- Mascarin M. Adolescenti e giovani con tumore. *Medico & Bambino*. 1: 57-64, 2011
- Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, Di Rocco C, Nozza P, Collini P, Viscardi E, Bertin D, Biassoni V, Cama A, Milanaccio C, Modena P, Balter R, Tamburrini G, Peretta P, Mascarin M, Scarzello G, Fidani P, Milano GM, Sardi I, Genitori L, Garrè ML. Infant Ependymoma in a 10-Year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) Experience With Omitted or Deferred Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):807-14.
- Franchin G, Vaccher E, Talamini R, Politi D, Gobitti C, Minatel E, Lleshi A, Sartor G, Mascarin M, Rumeileh IA, Trovò MG, Barzan L. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)/Tomotherapy following neoadjuvant chemotherapy in stage IIB-IVA/B undifferentiated nasopharyngeal carcinomas (UCNT): a mono-institutional experience. *Oral Oncol*. 2011 Sep;47(9):905-9.
- Mascarin M, Giugliano FM, Coassin E, Drigo A et al. Helical Tomotherapy in Children and Adolescents: Dosimetric Comparison, Opportunities and Issues. *Cancers*. 3: 3972-3990, 2011.

Radiologia

Personale clinico-scientifico



Direttore:	Dr. L Balestreri
Dirigenti Medici:	Dr.ssa M.R. Cataldo, Dr.ssa E. Segatto, Dr.ssa M. Urbani, Dr.ssa S. Venturini
Medici consulenti:	Dr. F. Coran

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 Medico 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 ed 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 2011 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 2011, 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. E' 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. Utilizzando sempre la guida ecografica o TC è continuato l'utilizzo di aghi a radiofrequenza per la ablazione di masse tumorali a livello di vari organi (fegato, polmone, rene e osso). 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 97 vertebre trattate in 53 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. Si sono inoltre poste le basi per affiancare a queste procedure interventistiche anche la nuova metodica di crioterapia: il congelamento della massa tumorale ha teoricamente dei vantaggi rispetto alla ablazione con radiofrequenza risultando meglio tollerato dal paziente e permettendo di trattare masse anche di considerevoli dimensioni. Nel corso del 2011 sono state eseguite 10 procedure di crioterapia rispettivamente su pazienti portatori di tumori renali e ossei.

PROGRAMMI DI RICERCA

Nel 2011 la S.O.C. di Radiologia ha partecipato ai seguenti programmi di ricerca:

- 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
- 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.
- 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

PROGETTUALITÀ CLINICO-SCIENTIFICA PER IL 2012

Per il 2012 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	2010	2011
Risonanza Magnetica	3483	3456
TC	6547	6783
Mammografie*	13023	13334
Radiologia convenzionale	6243	6345
Biopsie TC/ECO guidate	264	288
Biopsie mammarie	821	870
Ecografie internistiche	908	961
TERAPIA INTERVENTIVA		
Ablazione tumorale con radiofrequenza	24	22
Vertebroplastica	51	53

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Pivetta E, Scapolan M, Pecolo M, Wassermann B, Abu-Rumeileh I, Balestreri L, Borsatti E, Tripodo C, Colombatti A, Spessotto P. MMP-13 stimulates osteoclast differentiation and activation in tumour breast bone metastases. *Breast Cancer Res.* 2011 Oct 27;13(5):R105. doi: 10.1186/bcr3047.
- Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, De Paoli P, Lleshi A, Izzi I, Torresin A, Di Gangi P, Pietrangelo A, Ferrari M, Bearz A, Berretta S, Nasti G, Di Benedetto F, Balestreri L, Tirelli U, Ventura P. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist.* 2011;16(9):1258-69. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0400. Epub 2011 Aug 25.

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE DIAGNOSTICA STRUMENTALE SENOLOGICA E PROCEDURE INTERVENTIVE CORRELATE

Dirigente Medico Responsabile:

Dr.ssa M. La Grassa

Nel corso del 2011 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 reperi 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 con approfondimenti mediante ingrandimenti, agobiopsie eco-guidate e stereotassiche con Mammotome ed esami RM e interventi chirurgici anche su lesioni non palpabili, queste precedute da posizionamento di reperi metallico sotto guida mammografica od ecografica. È stata messa a punto l'operatività del mammografo digitale e del tavolo per biopsie stereotassiche con Mammotome. Le biopsie stereotassiche con Mammotome hanno portato ad 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 permette 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 f.f.:

Dr. E. Borsatti

Dirigenti medici:

Dr.ssa T. Baresic, Dr. R. Ruffo

Articolazione della Struttura Operativa

La Medicina Nucleare del CRO Aviano è una Struttura Operativa Corganizzata per l'uso regolamentato dei radiofarmaci nell'ambito della ricerca clinica, diagnostica e terapia di patologie oncologiche. La Medicina Nucleare fa parte del Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini. È strutturata in quattro settori principali:

- diagnostica PET-CT che si avvale di un tomografo PET-CT Discovery LS, GE;
- diagnostica con Gamma Camera che utilizza un tomografo SPECT/CT Infinia, GE;
- radioterapia metabolica e radioimmunoterapia in regime di ricovero (degenze protette);
- diagnostica ad ultrasuoni (ecografo Acuson Sequoia 512).

Modalità erogative che hanno caratterizzato la Struttura Operativa nel 2011

- *Diagnostica PET-CT con FDG* nel management dei seguenti tumori: linfomi HL e NHL, mieloma, carcinoma mammario, carcinoma polmonare, carcinoma colon-retto, tumori testa e collo, carcinoma tiroide, tumori ginecologici, tumori genito-urinari, melanoma, sarcomi, tumori neuroendocrini non differenziati, tumori HIV correlati;
- *Diagnostica PET-CT con Fluorocolina* nel management del carcinoma prostatico;
- *Diagnostica PET-CT con Fluorotirosina* nel management dei gliomi;
- *Diagnostica SPECT/CT con analogo della somatostatina* nel management dei tumori neuroendocrini ben differenziati;
- *Diagnostica del linfonodo sentinella*;
- *RadioTerapia con radionuclidi* (carcinoma differenziato della tiroide).

Tipologia e volume di attività

Prestazioni diagnostiche: n= 7634 (Esterni n=5766; Interni n=1868), di cui:

- *Gamma-camera:* prestazioni n=637 (Esterni n=225; Interni =412);
- *PET-CT:* prestazioni n= 3437 (Esterni n=3273; Interni n=164);

- *Ecografie*: prestazioni n=3300 (Esterni n=2115; Interni n=1185);
- Terapia con radionuclidi: totale pazienti n= 60.

Diagnostica scintigrafica oncologica: diagnostica di secondarismo scheletrico; diagnostica del linfonodo sentinella; stadiazione e follow-up del carcinoma tiroideo; stadiazione e follow-up tumori neuroendocrini.

N. esami = 637

- *Studio con ¹¹¹Indium-Pentetreotide (OCTREOSCAN) dei tumori neuroendocrini.* Nel 2011 sono stati sottoposti a studi whole body e SPECT con analogo della somatostatina ¹¹¹In-octreotide (Octreoscan) 36 pazienti affetti da tumori neuroendocrini ben differenziati, in correlazione al marcatore sierico Cromogranina A.
- *Scintigrafia del linfonodo sentinella.* Nel 2011 sono state eseguite 352 linfo-scintigrafie per ricerca del linfonodo sentinella con radiocolloidi (Nanocoll), in 36 pazienti con melanoma cutaneo ad alto rischio e in 316 pazienti con carcinoma mammario.
- *Scintigrafia con radioiodio.* Nel 2011 sono state eseguite complessivamente 74 scintigrafie globali corporee con iodio I-131 per ricerca di lesioni iodocaptanti (14 nel follow-up di pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, di cui 7 in seguito a stimolo con rhTSH (Thyrogen) e 60 dopo radio-iodioterapia).

Diagnostica PET-CT oncologica

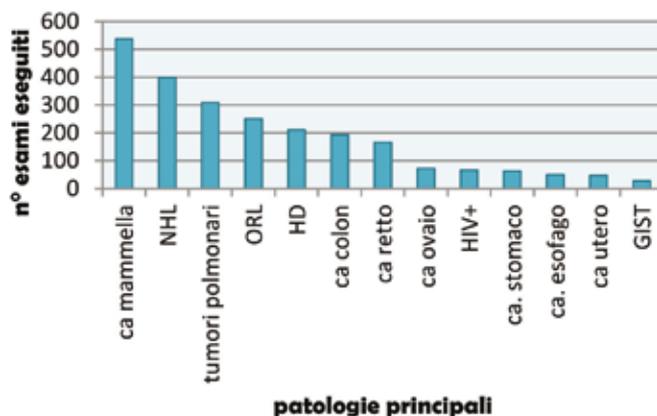
Nel 2011 sono stati eseguiti 3042 (3097 nel 2010) esami PET-CT con FDG per stadiazione-ristadiazione e valutazione della risposta al trattamento dei principali tumori solidi e del linfoma.

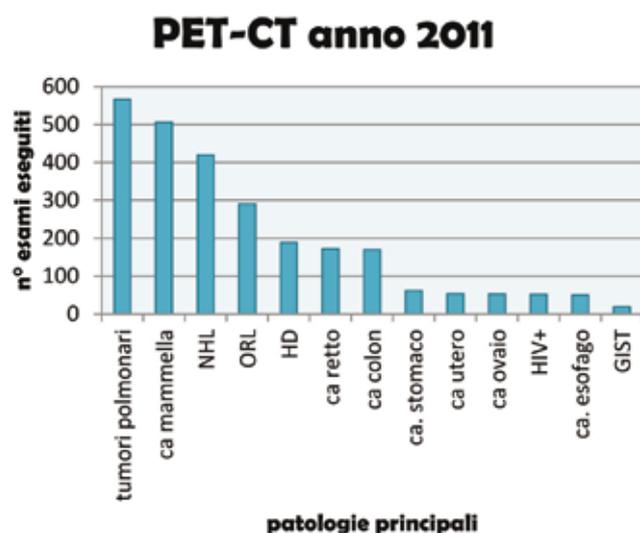
In particolare sono state eseguite 566 PET-CT per pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e mesotelioma, 506 PET-CT per pazienti con carcinoma della mammella, 420 per pazienti con NHL, 189 per pazienti con HL, 170 per carcinoma del colon, 172 per carcinoma del retto, 291 per tumori ORL, 53 per pazienti con neoplasia ovarica, 54 per pazienti con neoplasia uterina, 112 per tumori gastro-esofagei, 19 per pazienti con GIST e 52 per valutazione dei pazienti HIV+.

Rispetto all'anno precedente (2010) sono aumentate dell'80% le indagini PET/CT eseguite per la stadiazione e la valutazione della risposta metabolica alle terapie nelle neoplasie toraciche (polmonari e pleuriche), mentre sono rimaste sostanzialmente stabili le indagini eseguite per lo studio delle altre neoplasie solide e per i linfomi.

Inoltre, nel 2011 sono stati effettuati 267 (+15% rispetto al 2010) studi PET-CT con ¹⁸F-Fluorocolina per ristadiazione di pazienti con recidiva biochimica di carcinoma prostatico (260 studi) e per pazienti con carcinoma bronchiolo-alveolare (7 studi), 124 (+22% rispetto al 2010) indagini PET/CT con ¹⁸F-FluoroEtilTirosina per diagnosi di recidiva di tumore cerebrale, e 4 indagini con ¹⁸F-DOPA per pazienti affetti da carcinoma midollare tiroideo metastatico.

PET-CT anno 2010





Terapia medico nucleare

Nel 2011 sono stati trattati con Iodio¹³¹ in regime di ricovero 60 pazienti affetti da carcinoma della tiroide, di cui 14 hanno eseguito il trattamento dopo stimolo con rhTSH (Thyrogen).

Diagnostica ecografica

Nel 2011 sono state eseguite 3300 ecografie, tra cui 1736 addominali, 733 tiroidee e latero-cervicali per valutazione linfonodi, 352 per lo studio delle stazioni linfonodali superficiali ascellari ed inguinali, 133 agoaspirati ed ago biopsie ecoguidati per tiroide e linfonodi superficiali, e 28 ecografie con mezzo di contrasto per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

PRINCIPALI INDAGINI	2010	2011
Scheletro		
Scintigrafia ossea	130	165
Indicatori di neoplasia		
Octreoscan-In-111 (total body + SPET)	28	36
Carcinoma tiroideo		
Scintigrafie WB e SPECT con ¹³¹ Iodio	62	74
Linfonodi		
Linfoscintigrafia linfonodo sentinella	359	352
PET/CT		
PET/CT – FDG	3097	3042
PET/CT – Fcolina	232	267
PET/CT – Ftirosina	102	124
PET/CT – Fdopa	3	4
Totale PET/CT	3434	3437
ECOGRAFIE	4497	3300

Progetti che hanno caratterizzato l'attività della Struttura Operativa

- 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 2011 sono proseguiti gli studi sull'uso della PET-CT con FDG nella valutazione precoce della risposta al trattamento chemio-radioterapico in pazienti affetti da carcinoma dello stomaco (*protocollo NEOX-RT*) e nel carcinoma del retto dopo sola RT o chemio-radioterapia standard (*protocollo Rectum-Sib*)
- PET-CT e tumori-HIV. Nel 2011 è proseguito lo studio nell'ambito del GICAT (Gruppo Italiano AIDS e Tumori) sul ruolo della PET-CT con FDG nella valutazione della risposta alla terapia nei pazienti HIV+ con linfoma di Hodgkin, con evidenza al valore prognostico della PET/CT precoce, dopo 2 cicli di chemioterapia analogamente ai pazienti con HD non HIV.
- PET-CT e linfomi. E' proseguito l'utilizzo della PET-CT con FDG nella valutazione precoce della risposta al trattamento chemioterapico nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin (*Studio H10 EORTC/GELA e IIL-HD0801*), e non Hodgkin. E' proseguita la collaborazione di revisione delle PET/CT eseguite anche in altri centri per la valutazione precoce della risposta in HD avanzato (III stadio) nell'ambito del *protocollo IIL-HD0801*
- PET-CT e tumori polmonari: è proseguito uno studio prospettico per verificare il ruolo della FDG-PET/CT nella ristadiazione di pazienti con tumore polmonare in stadio avanzato (III) o mesotelioma sottoposti a chemio-radioterapia (*protocollo Tomo-Tax*) pre-operatoria.
- PET-CT e carcinoma tiroideo: è proseguito lo studio clinico sull'utilizzo della PET/CT dopo stimolo con rhTSH nella valutazione dei pazienti con carcinoma tiroideo metastatico e WB scan con Iodio131 negativo, in correlazione con il dosaggio della Tg sierica.
- PET-CT e carcinoma prostatico: è proseguito lo studio sul valore clinico della PET-CT con Fluorocolina (FCH) nella sorveglianza dei pazienti con carcinoma della prostata ad alto rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale.
- PET-CT e tumori cerebrali: è proseguita la collaborazione con neuro-oncologi e radioterapisti per definire il ruolo clinico della PET/CT cerebrale con fluoroetiltirosina (FET) nella valutazione metabolica e ristadiazione dei pazienti operati per glioma cerebrale e candidati a radioterapia adiuvante, nonché nella differenziazione tra radio necrosi e recidiva nei pazienti radiotrattati per neoplasia cerebrale. Risultati preliminari hanno evidenziato come la FET sia in grado di predire l'outcome dei pazienti operati per glioblastoma e consenta una miglior definizione dei piani di trattamento radioterapico post-chirurgia.

Progettualità PET-CT

La sempre più pressante richiesta di esami PET-CT ha portato alla produzione di nuovi apparecchi PET/TAC 3D-4D sempre più veloci, sensibili e precisi, in grado di fornire una scansione dell'intero corpo in soli 6 minuti e di riconoscere lesioni tumorali anche di pochi millimetri (3 mm), utilizzando una quantità di radiofarmaco (dose paziente) ridotta del 40% rispetto a quella attualmente e generalmente in uso.

Al fine di sfruttare al meglio l'innovazione tecnologica, recentemente sono stati proposti nuovi traccianti PET come la ^{11}C e ^{18}F -colina, la ^{11}C -metionina e la ^{18}F -tirosina, i quali hanno mostrato una maggior accuratezza rispetto all'FDG rispettivamente per il ca prostatico e i tumori cerebrali. Così come altri radiotraccianti emittenti positroni come la ^{18}F -DOPA, il ^{68}Ga -DOTANOC sono oggi utilmente impiegati nella diagnostica dei tumori neuroendocrini, mentre il ^{18}F -fluoruro è utilizzato per la diagnosi delle lesioni tumorali delle scheletro.

Aggiornamento tecnologico e impiantistico PET-CT

Per l'anno 2012 è prevista l'acquisizione di **nuova tecnologia PET-CT** con modalità di acquisizione 3D-4D, maggiore potenza di calcolo (nuovi algoritmi iterativi ad alta definizione) e con CT multistrato 16 slice (a detettori in ceramica ultra veloci), per consentire lo sviluppo della diagnostica per immagine integrata PET-CT con contrasto, e un più corretto approccio alla radioterapia PET guidata.

Successivamente, la nuova tecnologia PET-CT avrà il supporto di un **nuovo Laboratorio di Radiofarmacia**, secondo le Nuove Norme di Preparazione dei Radiofarmaci, idoneo all'utilizzo dei radio farmaci non registrati, per ricerca e clinica, con possibilità di studi preclinici su animale, studi dosimetrici e studi clinici di imaging molecolare e radio-immunoterapia.

Ricerca clinica: prospettive

PET-CT in ambito clinico oncologico

- Studio prospettico del ^{18}F -FDG PET-CT nella sorveglianza post terapia dei tumori ORL.
- Uso della FDG-PET/CT e imaging di fusione con RNM per il planning radioterapico dei tumori cerebrali operati e delle sospette recidive.
- Uso della FDG-PET/CT per treatment planning in radioterapia nei pazienti pediatrici e giovani-adulti (tomotherapy), nei carcinomi del retto e nei tumori polmonari.
- Utilizzo del ^{68}Ga -DOTANOC per la stadiazione e ristadiatione dei tumori neuroendocrini.

Radiofarmaci PET-CT sperimentali

- Uso combinato della PET/CT con ^{18}F FDG e con ^{18}F -Estradiolo (FES) per la ristadiatione di pazienti con sospetta recidiva di ca mammario esprimente i recettori per gli estrogeni, e per la valutazione della risposta al trattamento ormonale.
- Utilizzo clinico della PET/CT con radiofarmaci traccianti per l'ipossia (^{18}F -Misonidaziolo) per la valutazione prognostica di pazienti sottoposti a radioterapia, in particolare nei tumori del distretto ORL.
- Utilizzo clinico della PET/CT con ^{18}F -FLT (FluoroTimidina) per la valutazione della ripresa di attività osteomidollare nei pazienti sottoposti ad emibody irradiation palliativa per metastasi scheletriche.

Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- C.Gobitti, E.Borsatti, M.Arcicasa, M.Roncadin, G.Franchin, E.Minatel, M.Skrap, B.Zanotti, F.Tuniz, M.Cimitan, E.Capra, A.Drigo, M.G.Trovò: Treatment of recurrent high grade gliomas with Gliasite brachytherapy: a prospective mono-institutional Italian experience. Tumori 2011, 97(5), 614-19
- E.Pivetta, M.Scapolan, M.Pecolo, B.Wassermann, I.Abu-Rumeileh, L.Balestreri, E.Borsatti, C.Tripodo, A.Colombatti, P.Spessotto: MMP-13 stimulates osteoclast differentiation and activation in tumour breast bone metastases, Breast Cancer Research 2011, 13(5), R105

Fisica Sanitaria

Personale clinico-scientifico



Responsabile:

Dr.ssa E. Capra

Dirigenti Fisici:

Dr. M. Avanzo, Dr.ssa C. Cappelletto,
Dr.ssa P. Chiovati, Dr. A. Dassie, Dr.ssa
A. Drigo, Dr.ssa G. Sartor

Articolazione della struttura operativa e sue funzioni clinico scientifiche

La Fisica Sanitaria è una Struttura Operativa Complessa le cui funzioni clinico scientifiche hanno la finalità di assicurare la qualità delle prestazioni erogate e la prevenzione dei rischi per i pazienti, gli operatori e gli individui della popolazione in generale. Si occupa in prevalenza dell'impiego, diagnostico e terapeutico, di radiazioni ionizzanti e non ionizzanti e quindi opera in stretta collaborazione con le S.O.C. di Oncologia Radioterapica, Medicina Nucleare e Radiologia.

Svolge attività di studio, ricerca, informazione e formazione; collabora con il Servizio di Prevenzione e Protezione per gli aspetti connessi alla sicurezza dei lavoratori; è di supporto alla Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa per gli adempimenti di legge legati all'impiego medico e di ricerca delle radiazioni.

Principali attrezzature in dotazione

La principale dotazione tecnologica è rappresentata dai Treatment Planning Systems (TPS) con cui vengono elaborati i piani di cura per i trattamenti radioterapici, da vari sistemi dosimetrici destinati alla dosimetria assoluta e relativa dei fasci di radiazione, da sistemi di dosimetria in vivo e previsionale e da strumentazione specifica per i controlli di qualità delle apparecchiature radiologiche e di medicina nucleare.

Attività clinico scientifica 2011 e principali risultati

Dal punto di vista clinico-applicativo l'impegno maggiore è stato sostenuto per l'attivazione di Trilogy, acceleratore lineare di ultima generazione acquisito e installato presso l'Oncologia Radioterapica nel corso del 2010. Dopo l'implementazione della tecnica IMRT tradizionale e la costituzione di gruppi di lavoro, composti da Oncologi radioterapisti, Fisici e Tecnici, per la definizione dei protocolli IGRT da applicare alle singole patologie, è stata attivata anche la tecnica RapidArc, ovvero IMRT volumetrica. RapidArc è una tecnica di irradiazione che utilizza la rotazione del gantry su uno o più angoli, prevede variazioni nella velocità del gantry, modifica la forma del fascio attraverso il movimento continuo delle

lamelle dell'MLC, varia l'intensità di emissione della dose: il tutto avviene in condizioni di "beam on" e si traduce in una distribuzione di dose altamente conformata unita ad un tempo breve per esecuzione del trattamento.

Con studio dettagliato su vari distretti anatomici, RapidArc è stata confrontata, sulla base di parametri quantificabili, con le tecniche di Tomoterapia e IMRT: i risultati di questa analisi sono stati presentati ai Radioterapisti allo scopo di fornire criteri oggettivi di scelta per destinare i pazienti alle diverse tipologie di trattamento.

È stata studiata la fattibilità di trattamenti radioterapici ipofrazionati nella cura del tumore della mammella: a tale scopo si è valutato controllo locale e incidenza di fibrosi sottocutanea con i nuovi regimi di trattamento utilizzando modelli radiobiologici di Tumor Control Probability (TCP) e Normal Tissue Complication Probability (NTCP).

Il software "miCRO", creato dalla Fisica Sanitaria per il calcolo della dose equivalente, ha superato il periodo di test ed è entrato in uso clinico: viene infatti correntemente impiegato per calcolare in modo individualizzato la dose necessaria a compensare l'effetto del ripopolamento delle cellule tumorali qualora il trattamento radioterapico venga sospeso, ad esempio per comparsa di tossicità.

È proseguita la collaborazione con il Radiation Physics Department del Princess Margaret Hospital di Toronto riguardante lo studio delle pellicole radiocromiche per dosimetria in vivo in radioterapia intraoperatoria della mammella con Intrabeam System: l'attività del 2011 è stata principalmente rivolta alla caratterizzazione della risposta energetica delle pellicole, all'ottimizzazione della procedura di calibrazione e di posizionamento in vivo durante la IORT. Mediante imaging a ultrasuoni è stata verificata la perfetta aderenza delle pellicole al tessuto e alla sorgente prima dell'irradiazione. Questa attività scientifica è stata svolta in stretta collaborazione con la dott.ssa Rink dello staff del dr. Jaffray ed ha portato alla elaborazione di un articolo che è stato proposto alla rivista Medical Physics.

La collaborazione con il PMH si è concretizzata anche in uno stage compiuto da un Dirigente Fisico del CRO presso il Dipartimento di Fisica diretto dal dr. Jaffray: in questa occasione è stato discusso un progetto di studio di fattibilità di un dosimetro in fibra ottica per dosimetria in vivo con lettura in tempo reale della dose erogata nel trattamento IORT della mammella con Intrabeam. Lo studio prevede alcuni esperimenti da svolgere in parte al PMH e in parte al CRO.

È proseguito il progetto di ricerca corrente "Garanzia della dose erogata nel trattamento radioterapico": l'obiettivo del progetto era quello di rendere più efficienti i controlli di qualità periodici sui linac in uso in Oncologia Radioterapica, introducendo l'uso del sistema Delta4 in sostituzione del tradizionale fantoccio ad acqua. È stata fatta una campagna di misure mirata al confronto tra i due sistemi per verificare che il nuovo strumento fornisca, con la dovuta accuratezza, tutti i dati usualmente forniti dallo strumento di riferimento. L'esito positivo dei test effettuati ha consentito di implementare Delta4 come sistema idoneo e particolarmente efficiente per l'esecuzione e l'analisi dei controlli di qualità sugli acceleratori lineari.

È proseguita la collaborazione con l'Oncologia Radioterapica nel progetto di ricerca corrente "Sviluppo e implementazione nei pazienti pediatrici delle tecnologie radioterapiche ad alta complessità (Tomoterapia) e confronto con i trattamenti standard conformazionali erogati con acceleratore lineare". Sono stati presi in considerazione casi di tumori cerebrali necessitanti di trattamento radiante solo al tumore primitivo e trattati con Tomoterapia; su tali casi è stata eseguita una simulazione di trattamento con tecnica convenzionale a campi angolati e i due metodi sono stati messi a confronto utilizzando dati e parametri relativi al target e agli organi a rischio. Lo studio è stato argomento di una tesi laurea in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia presso l'Università degli Studi di Udine.

È stato portato a termine il progetto di ricerca finalizzata svolto in collaborazione con l'Oncologia Radioterapica "Technology Assessment of Tomotherapy in Radiation Oncology". Il progetto, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Integrato di Oncologia n.5 del 2006, ha visto il CRO come capofila e coordinatore scientifico di quattro

unità operative (HSR di Milano, Arcispedale S.Maria Nuova di Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, CRO di Aviano) impegnate ad effettuare una valutazione di tecnologia dell'apparecchiatura di Tomoterapia. La ricerca si è concentrata su vari aspetti: profilo di tossicità acuta e controllo tumorale in trattamenti adiuvanti post-operatori ipofrazionati della prostata, impiego di imaging multimodale per individuazione e definizione del target, utilizzo in trattamenti di Total Body Irradiation su pazienti in attesa di trapianto di midollo, potenzialità del software Adaptive per realizzare la radioterapia adattativa.

Infine l'anno 2011 è stato particolarmente ricco di scambi internazionali: sono infatti stati graditissimi ospiti una collega albanese e due giovani studenti brasiliani. La collega albanese, già operante presso l'Ospedale Universitario "Madre Teresa" di Tirana, ha effettuato uno stage nell'ambito di "IAEA Fellowship Programme in Italy", per acquisire competenze nel campo della fisica applicata alla radioterapia. I due giovani studenti brasiliani, entrambi specializzandi in Fisica Sanitaria, provenivano dall'Università di Campinas ed erano interessati a consolidare in ambiente lavorativo le loro conoscenze e ad arricchire il loro curriculum formativo.

L'esperienza è stata estremamente positiva sia per i frequentatori sia per i fisici residenti: i primi hanno avuto un'importante opportunità di formazione, i secondi hanno potuto beneficiare, nello svolgimento dell'attività, di aiuto operativo e contributo intellettuale.

Progettualità interna e contributi progettuali alle linee di ricerca di Istituto

Per il 2012 la progettualità, che nel suo complesso afferisce alla linea di ricerca n.4, prevede:

- prosecuzione del progetto di ricerca corrente "Garanzia della dose erogata nel trattamento radioterapico": l'impiego di Delta4 nei controlli pre-trattamento dei piani di cura ha evidenziato che l'accuratezza dei risultati è diversa quando diversa è la tecnica di trattamento. Si vuole approfondire la relazione tra modalità di irradiazione e corrispondenti esiti dei DQA. Lo scopo è quello di fornire dei criteri oggettivi e precisi per la valutazione dei piani di cura e, quindi, garantire al radioterapista la corrispondenza tra dose pianificata e dose erogata;
- attivazione di un progetto di dosimetria che prevede l'impiego di film radio cromici per la dosimetria di trattamenti di lesioni cutanee con fasci di elettroni. I fasci di elettroni hanno la proprietà di rilasciare la maggior parte della dose nella regione superficiale del tessuto, risparmiando le strutture profonde: nella radioterapia delle lesioni cutanee però la dosimetria è piuttosto critica a causa della difficoltà dei sistemi di calcolo nel determinare la dose in cute. Perciò è prevista l'elaborazione dei piani di cura con elettroni con un nuovo algoritmo basato sul metodo Monte Carlo e l'impiego di film radio cromici per la verifica sperimentale dei trattamenti sia in fantoccio, sia in vivo;
- preparazione alla visita di certificazione della S.O.C. di Fisica Sanitaria e partecipazione al percorso di autovalutazione e accreditamento di Istituto con Accreditation Canada;
- effettuazione di corsi di formazione in radioprotezione per i lavoratori che operano in aree che impiegano radiazioni ionizzanti;
- collaborazione con l'Oncologia Radioterapica per la predisposizione di protocolli di irradiazione con tecnica RapidArc;
- collaborazione con la Medicina Nucleare per installazione, accettazione e garanzia di qualità della CT-PET di prossima acquisizione e per la ristrutturazione dei locali finalizzata alla realizzazione di un laboratorio di radiofarmacia.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2010	2011
Studio dosimetrico con elaborazione su un punto	1544	1335
Studio dosimetrico con elaborazione su scansioni TC	1749	2125
Ricostruzioni tridimensionali TC	1740	2057
Dosimetria in vivo	2058	2769

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



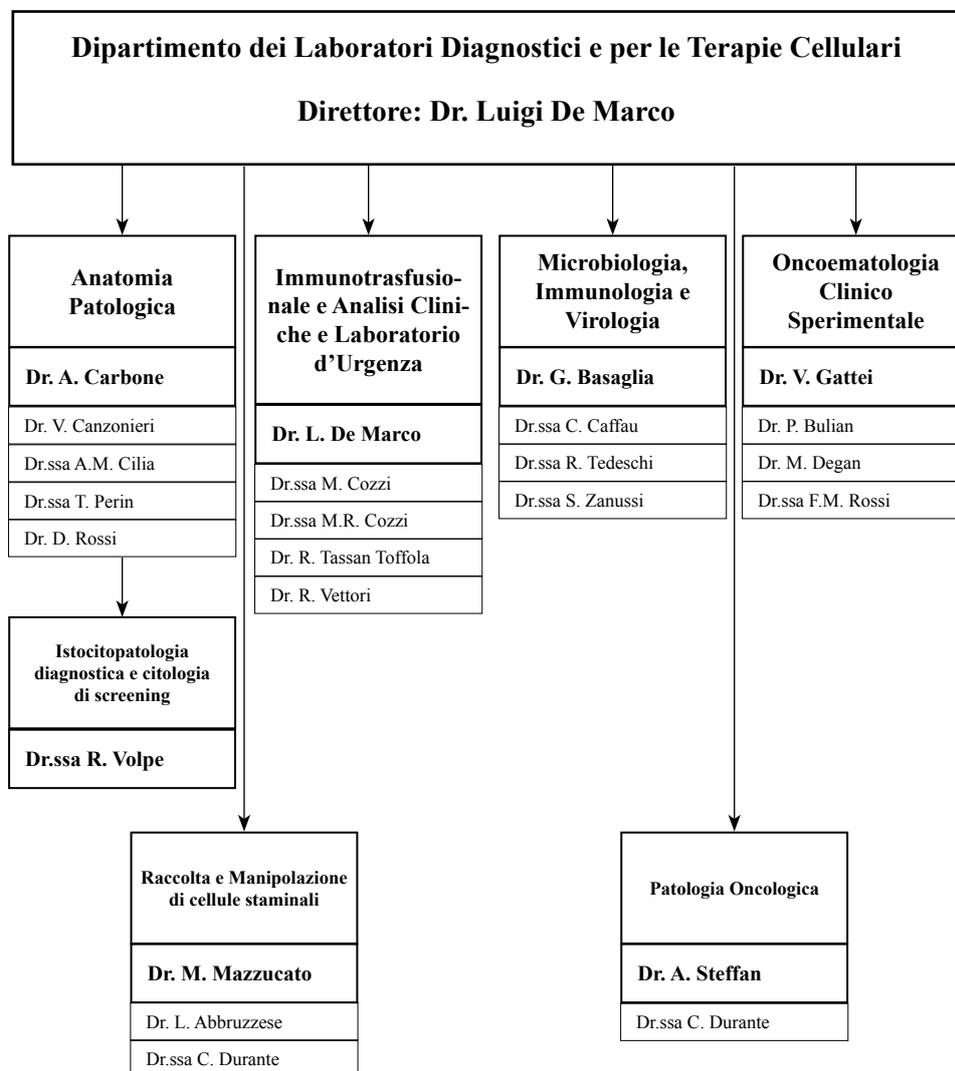
Foto 3: Sala prelievi donatori di sangue

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.

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.



Anatomia Patologica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. A. Carbone

Dirigente Medico:

Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa T. Perin,
Dr. D. Rossi

Dirigente Biologo:

Dr.ssa A. M. Cilia

Borsista:

Dr.ssa V. Guida, A. Inversi

Il team dei patologi è orientato al conseguimento di una “diagnostica definitiva” refertata tempestivamente così da impattare efficacemente e rapidamente nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente.

“Patologia molecolare”

Lo sviluppo delle scienze di base quali la biochimica, la genetica e la biologia molecolare, sta trasformando l’Anatomia Patologica da disciplina medica orientata allo studio e classificazione delle malattie dal punto di vista morfologico in “patologia molecolare”.

È stato definito dal 2011 un team dotato di un’esperienza consolidata in tecniche genético-molecolare e di immunoistochimica, con orientamento specialistico. È stata consolidata una funzione di immunoistochimica automatizzata per assicurare la riproducibilità dei risultati. Sono state definite le procedure e acquisite le attrezzature necessarie per un laboratorio di biologia molecolare (esempio: dispositivo per OSNA - Linfonodo sentinella e dispositivo per analisi mutazionale di KRAS e EGFR).

Target therapy

Le tecniche già definite “ancillari” oggi permettono di evidenziare biomarcatori tissutali specificamente associati a determinati tumori (biomarcatori utili alla diagnosi) o biomarcatori correlati alla prognosi e alla risposta alla terapia (target therapy).

La rivoluzione in corso che riguarda la strategia terapeutica in Oncologia comporta un incremento delle responsabilità degli operatori dei laboratori diagnostici. La strategia più efficace per garantire la qualità della prestazione è l’obbligo alla adesione ad un programma di “controllo di qualità” esterno ed interno.

In aggiunta alla continuazione del “controllo di qualità” esterno al quale il laboratorio di Anatomia Patologica aderisce da più di un decennio, nel 2011 è continuato un programma di “controllo di qualità” interno, attraverso cui è stata verificata periodicamente la capacità operativa tecnica e organizzativa di immunoistochimica e biologia molecolare della struttura.

Professionalità specifica

Percorsi diagnostico-terapeutici altamente specifici e abbinati alla ricerca clinica richiedono una specifica professionalità.

È in atto un percorso di qualificazione dello specialista per raggiungere una comprovata esperienza in patologie specifiche (esempio: **carcinoma della mammella, sarcomi e tumori rari, patologia dell'apparato digerente, patologia ginecologica, patologia della cute e del melanoma, patologia emolinfoproliferativa**).

È favorita e stimolata la partecipazione ad incontri interdisciplinari per la pianificazione diagnostico-terapeutica dei casi clinici.

È effettuato un regolare aggiornamento professionale specifico.

Biobanca istituzionale, raccolta e collezione dei tessuti congelati, archivio dei tessuti paraffinati

Il tessuto è da considerare un materiale biologico complesso che necessita di una continua e accurata valutazione dei vari parametri, quali proteine e acidi nucleici costituenti.

È stata data particolare attenzione, nel 2011, all' "archivio" del tessuto paraffinato, alla "collezione" dei tessuti congelati. Il contributo del laboratorio di Anatomia Patologica alla biobanca istituzionale, nel 2011, è stato finalizzato alla informatizzazione della gestione di tali materiali stoccati, arricchendoli dei dati clinici e trovando spazi idonei per la loro collocazione.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITA'

Anno	2010	2011
Ag tessuto paraffina	13122	14316
Ag tessuto paraffina studi		2378
A tessuto criostatato	12	
Recettori ormonali	1376	1809
CerbB2	701	898
EGFR	156	146
CD117	99	97
PDGFR	4	8
CISH/SISH	251	349
ISH	507	330
PCR	870	1394
KRAS	500 (79 pz)	253 rxn (66 pz)
EGFR		339 rxn (56 pz)
Consulenze Accettate		488
Istologici Accettati		8771
Prelievi istologia	55050	52399
Prelievi -80 °C AP	1408 (741 pz)	716pz/1402smp/ 1734fr
Prelievi -80 °C BB	288 (221 pz)	164 pz/244 smp/250 fr
LNF sentinella	698 (292 pz)	53pz/140smp
LNF sentinella OSNA	74 (44 pz)	257 pz/363 LNF/526 smp
VGL	2531 (2505 pz)	2307 pz
Citologia	1683 (1510 pz)	1375 pz

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Carbone A, Gloghini A. Coexisting follicular and mantle cell lymphoma with each having an in situ component. *Am J Clin Pathol.* 2011 Sep;136(3):481-3.
- Carbone A, Santoro A. How I treat: diagnosing and managing “in situ” lymphoma. *Blood.* 2011 Apr 14;117(15):3954-60.
- Carbone A, Spina M, Gloghini A, Tirelli U. Classical Hodgkin’s lymphoma arising in different host’s conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol.* 2011 Feb;86(2):170-9.
- Massi D., Cesinaro A. M., Tomasini C., Paglierani M., Bettelli S., Dal Maso L., Simi L., Salvianti F., Pinzani P., Orlando C., De Giorgi V., Lukic S., Maiorana A., Santucci M., Canzonieri V. Atypical Spitzoid melanocytic tumors: A morphological, mutational, and FISH. Analysis. *Am J Dermatopath* 2011, 64 (5): 919-935

STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE ISTOCITOPATOLOGIA DIAGNOSTICA E CITOLOGIA DI SCREENING

Dirigente Medico responsabile:

Dr.ssa R. Volpe

La struttura Operativa Semplice di Citopatologia Diagnostica e di Screening nell'anno 2011 ha confermato la sua specificità nell'ambito istituzionale operando essenzialmente in due settori.

Il primo settore riguarda la citologia cervico-vaginale sia di screening che non di screening.

Il secondo settore considera invece i materiali diagnostici di citopatologia extravaginale provenienti sia dall'Istituto che dall'esterno. Agoaspirato d'organo e agoaspirazione da noduli superficiali hanno rappresentato il materiale più frequente e di maggiore qualità prestazionale.

Inoltre la struttura Operativa Semplice di Citopatologia Diagnostica e di Screening ha perfezionato un'esperienza diagnostica nell'applicazione di tecniche immunocitochimiche (citoinclusi e cell-bock) con l'utilizzazione di pannelli anticorpali essenziali per l'interpretazione diagnostica.

Riepilogo quantitativo dell'attività della Struttura Operativa Semplice in cui si espletano le attività di citopatologia vaginale ed extravaginale.

Per quanto riguarda il I settore (citopatologia vaginale) l'attività svolta è così schematizzabile:

Anno 2011

Tipo esame	Provenienza						Totale
	AO	DH	ES	ID	LP	SC	
Pap	1378	17	6	8	794	104	2307

in cui le provenienze risultano:

AO = Ambulatorio Ospedaliero
DH = Day Hospital
ES = Esterni
ID = Interni Degenti
LP = Libera Professione
SC = Screening

Per quanto riguarda le prestazioni può essere così tabellata:

Anno 2011

Tipo Esame	Provenienza						Totale
	AO	DH	ES	ID	LP	SC	
A91385	1385	17	6	8	779	99	2294

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 tabellata per numero di esami e provenienza:

Anno 2011

Tipo Esame	Provenienza					
	AO	DH	ES	ID	SC	Totale
Citologia	477	40	669	166	23	1375

in cui le provenienze risultano:

AO=Ambulatorio Ospedaliero

DH =Day Hospital

ES = Esterni

ID= Interni Degenti

Per quanto riguarda le prestazioni può essere così tabellata:

Tipo Esame	Codice Interno	Descrizione esame	Prov AO	Prov DH	Prov ES	Prov ID	Prov SC	Totale
CIT	A91391 A90635	Agoaspirazione, Nas, Esame microscopico di striscio di citoaspirato linfoghiandolare	536	12	12	145	26	731
	A91393	Versamenti	7	2	2	33		44
	A91394	Urine per ricerca cellule neoplastiche	7	39	664	3		713
	E0054	Cell-block	1			8		9
		Altro	4			7		11

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. R. Tassan Toffola, Dr. R. Vettori
Biologo borsista:	Dr.ssa M. Battiston, Dr.ssa E.Lombardi

AREE FUNZIONALI DELLA STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA

Servizio Immunotrasfusionale (Dr. L. De Marco)

Il Servizio Immunotrasfusionale nel 2011 ha raggiunto gli obiettivi che si era proposto riguardanti il mantenimento dell'autosufficienza aziendale in primis, dipartimentale e nazionale, quest'ultimi in collaborazione con i vari servizi di Area Vasta della Provincia di Pordenone. Abbiamo continuato con il processo di miglioramento della qualità attraverso un continuo aggiornamento delle tecnologie e delle procedure utilizzate per la Medicina Trasfusionale (risale al 2009 l'acquisizione della Certificazione ISO 9001:2008). La professionalità gentilezza del personale sanitario, ausiliario, infermieristico, tecnico e medico hanno sempre caratterizzato e permesso di stabilire dei buoni rapporti con i donatori di sangue e con le associazioni di volontariato, garantendo non solo il soddisfacimento delle necessità trasfusive del nostro Istituto riguardanti i vari componenti del sangue ma anche di giungere ad una efficace compensazione regionale e nazionale delle zone carenti, azione che continua a perpetuarsi dopo anni di impegno, lavoro e professionalità messa in campo da parte di tutti gli attori del nostro Servizio e spesso anche da parte del personale del nostro Istituto. Annualmente al personale viene confermato mediante visite ispettive interne ed esterne tale elevata professionalità e qualità dei prodotti.

Come ogni anno il piano di copertura nazionale delle esigenze/emergenze sangue, il cosiddetto "Progetto Polmone", è stato portato a termine dalla nostra Regione; la nostra partecipazione ha permesso di raggiungere questo importante obiettivo, regionale e nazionale al tempo stesso.

La raccolta di sangue intero, di plasma, di piastrine da singolo donatore è stata costante. Nel nostro centro sono state raccolte 3908 sacche di sangue intero, 407 sacche di plasma mediante aferesi, e 792 sacche di piastrine leucodeplete da singolo donatore.

La S.O.C. ha collaborato i dipartimenti dell'Istituto per quanto riguarda la fornitura di materiale ematico per la ricerca come per esempio i buffy coats come pure i campioni di sangue (dopo avere ottenuto il consenso dei donatori stessi).

Nel 2011, in relazione all'emanazione e recepimento delle Linee Guida per la sicurezza trasfusionale riguardo la "Transfusion Related Acute Lung Injury" (T.R.A.L.I.), ci si è proposti il progetto di sorveglianza epidemiologica/eziologica nell'Area Vasta Pordenonese (estensibile alla Regione FVG), avviando lo studio retrospettivo e prospettico per la valutazione dell'incidenza e della prevalenza di T.R.A.L.I. in considerazione del fatto che secondo i più recenti dati epidemiologici la TRALI rappresenta la più frequente causa di mortalità associata alla trasfusione di emocomponenti.

Per quanto riguarda la sicurezza trasfusionale, il sistema di qualità ci ha permesso di raggiungere il nostro obiettivo primario ovvero la sicurezza trasfusionale del ricevente e di riflesso la salute del donatore in tutte le sue sfaccettature, con obiettivi non facilmente e sempre realizzabili causa pressioni e imposizioni normative del settore della medicina trasfusionale spesso riflesso di problematiche gestionali ed organizzative della sanità italiana.

La "sicurezza trasfusionale" del ricevente si è mantenuta con la stretta osservanza delle procedure ed istruzioni operative da noi prodotte secondo normativa nazionale e che hanno inoltre consentito la completa tracciabilità di ogni componente trasfusionale utilizzato (emazie, plasma, piastrine); la sicurezza come strumento di lavoro è stata attuata anche in fase d'arruolamento dei donatori di sangue consentendo di raggiungere l'importante obiettivo di tutelare anche la salute del cittadino nelle vesti di donatore di sangue.

La leucodeplezione totale è stata garantita e mantenuta attraverso la filtrazione in linea di tutte le unità di sangue intero raccolte al CRO e l'utilizzo di sole piastrine da aferesi da singolo donatore filtrate alla raccolta.

Ancora per quanto riguarda la sicurezza della terapia trasfusionale nel nostro Istituto, abbiamo proseguito il programma di trattamento di tutte le piastrine con la gamma irradiazione delle stesse, questo allo scopo di ridurre il rischio di Graft- Versus- Host- Disease associata alla trasfusione, sicurezza implementata anche mediante la distribuzione nei reparti e servizi dell'Istituto di informative circa l'irradiazione degli emocomponenti.

Al laboratorio ed al personale è stato riconosciuto e confermato mediante la verifica esterna di qualità, sia dei prodotti che dei processi, l'elevata professionalità.

A tutela della salute del donatore e del ricevente, abbiamo mantenuto l'alta qualità del prodotto di derivazione ematica grazie alla completa tracciabilità dei processi già in atto da tempo presso questa S.O.C. e attualmente anche richiesto dal recepimento, in merito al sistema di qualità dei servizi trasfusionali, dalle normative europee, dalla nostra regione e dalla normativa nazionale. La tracciabilità, continua ad essere attuata mediante l'utilizzo dello strumento gestionale Emonet e dal gestionale Qualibus, quest'ultimo permette anche il controllo delle apparecchiature in dotazione (si ricorda che nel 2009 è stata acquisita la Certificazione ISO 9001:2008).

La creazione del "banking" centralizzato delle unità di emazie del Dipartimento Immunotrasfusionale dell'Area Vasta Pordenonese di cui fa parte il CRO, ha permesso di razionalizzare l'utilizzo degli emocomponenti riducendone l'eliminazione per scadenza biologica temporale. Inoltre continua, da parte di questa S.O.C., la fornitura di piastrine leucodeplete da aferesi da singolo donatore, per il Dipartimento di Medicina Trasfusionale Pordenonese e fornitura in emergenza secondo necessità e disponibilità.

Nel 2011 è continuato l'addestramento del personale sull'utilizzo dell'apparecchiatura semiautomatica per la lettura delle indagini immunoematologiche in urgenza, a vantaggio di una più rapida erogazione degli emocomponenti durante gli orari di sola reperibilità ed in vista della riorganizzazione del centro trasfusionale dipartimentale nel prossimo futuro.

Il Sistema di Sorveglianza dell'emoterapia, in termini di registrazione (reports vengono inviati anche alla direzione sanitaria) e monitoraggio delle richieste trasfusionali (correttezza ed appropriatezza delle stesse); la registrazione sistematica e la valutazione dei dati delle reazioni alla donazione di sangue e delle reazioni trasfusionali, ha permesso non solo di individuare i punti critici, ma anche di elaborare delle raccomandazioni per ottimizzare l'emoterapia stessa.

Continua da parte della S.O.C. il reclutamento di donatori di midollo osseo (e/o cellule staminali emopoietiche) da iscrivere nel IBMDR (Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo).

Per quanto riguarda l'attività "Ambulatorio di Ematologia" continuano le visite specialistiche ematologiche indirizzate a pazienti affetti da malattie emorragiche, trombotiche, mieloproliferative croniche, disordini del metabolismo del ferro ed anemia. Le visite specialistiche vengono espletate sia come consulenze per i degenti, per i pazienti esterni sia come consulenza per problematiche rilevate nei donatori di sangue afferenti al SIT del CRO.

All'area funzionale di Chimica Clinica competono i dosaggi di biochimica clinica generale, analisi chimico-fisica e microscopica delle urine e delle indagini immunometriche a scopo diagnostico e finalizzate alla refertazione, sotto la responsabilità diretta del Dirigente Referente.

Nel corso dell'anno 2011 il settore ha consolidato l'attività d'urgenza e routinaria e il pannello dei dosaggi offerti con introduzione di nuovi marcatori tumorali eseguiti in core-facilities con la S.O.S.D. di Patologia Oncologica (Proteina S-100 per il follow-up del melanoma).

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.

Si è posto un particolare impegno anche dal punto di vista organizzativo per aumentare la sicurezza relativamente ai campioni in ingresso, nell'aumentare la verifica sulla idoneità preanalitica dei campioni, contenere i tempi per smistamento e suddivisione per settori analitici, contenere il numero di provette primarie, ridurre il rischio biologico degli operatori legato alla manipolazione dei campioni biologici e la raccolta delle non conformità relative a tutti i processi.

Si è proseguito e implementato il percorso per la certificazione ISO 9001:2008, certificazione conseguita nel corso del 2009.

Core facility per lo studio delle siero-proteine:

Continua nel 2011 una core-facility tra la S.O.S.D. Patologia Oncologica (Dr. A. Steffan e Dr. R. Vettori della S.O.C. Immunotrasfusionale) e la S.O.C. Microbiologia Immunologia e Virologia (Dr. G. Basaglia e Dr.ssa C. Caffau) per la valutazione del quadro siero-proteico ed i successivi apprendimenti diagnostici (immunofissazione, Bence Jones).

Inoltre sono in implementazione nella strumentazione automatizzata anche la determinazione della catene libere Kappa e Lamda.

Analisi Cliniche e Laboratorio di urgenza: Ematologia (Dr.ssa Marzia 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.

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 2011 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 Onco-

logica, 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 preanalitica, analitica e post-analitica, con un monitoraggio continuo delle prestazioni e un'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 del reticolo citi, VES, Emogasanalisi in qualità di referente del settore.

In ambito qualitativo si proseguito il percorso certificativo ISO 9001:2008 che proseguirà nel 2012.

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.

AREE FUNZIONALI DI RICERCA DELLA STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA

Laboratorio di Biologia Vascolare (Dr.ssa Maria Rita Cozzi)

Nell'ambito della S.O.C. il Laboratorio di Biologia Vascolare si occupa dello studio dei meccanismi alla base della fisiopatologia aterotrombotica come esito di una risposta cellulare ed infiammatoria.

I parametri analizzati sono:

- la variazione intracellulare dello ione calcio; costituisce il principale meccanismo di trasduzione del segnale in seguito ad attivazione piastrinica. Il calcio citosolico (Ca^{++}) può originare dai depositi intracellulari oppure provenire dall'esterno; è stato da noi precedentemente dimostrato che esistono dei "pathways" attivatori qualitativi e quantitativi correlati con l'intervento dei singoli recettori piastrinici coinvolti nell'adesione allo specifico substrato;
- la variazione intracellulare di ossido nitrico (NO); le piastrine contengono l'isoforma dell'enzima eNOS responsabile della sintesi di ossido nitrico intrapiastrinico con funzione inibitoria dell'adesione/agggregazione piastrinica all'endotelio vascolare attraverso l'attivazione della guanilciclasi solubile, con conseguente aumento di cGMP;
- altro mediatore solubile importante nella modulazione del meccanismo di tromboformazione è la serotonina, un'importante monoamina biogena sequestrata nei granuli densi piastrinici. È noto che alterati livelli di questo neurotrasmettitore circolante sono associati a diverse condizioni patologiche quali l'ipertensione e il suo ruolo si esplica in condizioni di elevate forze di scorrimento con effetto procoagulante.

È stata utilizzata una tecnologia di video-imaging in microscopia a fluorescenza e confocale in cui la videocamera, in linea con il sistema, ci ha permesso la visualizzazione e registrazione in tempo reale (25 frames al secondo) delle singole piastrine interagenti con matrici di diversa natura. I parametri misurati sono di tipo biochimico (variazioni di ioni/molecole intracellulari grazie all'utilizzo di sonde specifiche es. Ca^{++} e NO) oppure di tipo cinetico-dimensionale (tempi di arresto, velocità di traslocazione, volume degli aggregati).

Gli esperimenti condotti al microscopio confocale, in cui è montato un obiettivo dotato di piezoelettrico, hanno permesso di fare delle scansioni sull'asse Z e quindi di ottenere la misurazione dei volumi dei trombi.

I risultati sono stati ottenuti allestendo una superficie mista costituita da una miscela di collagene e domini ricombinanti del VWF (dVWFA1A2A3) costituendo così un modello semplificato di lesione vascolare in corrispondenza di una placca aterosclerotica. Sono stati identificati dei “pathways” attivatori relativi all’aumento intracellulare del calcio citosolico e classificabili in base alla loro durata ed intensità. I livelli e la durata di tali oscillazioni regolano attivazione-adesione piastrinica ed inoltre è stato dimostrato che il coinvolgimento di più recettori evoca un effetto sinergico nell’aumento del calcio citosolico.

È stato messo a punto un protocollo di marcatura piastrinica con sonde specifiche per l’ossido nitrico. I risultati hanno evidenziato come il NO di derivazione piastrinica influenzi la trombo-formazione e la stabilizzazione dell’aggregato in condizioni di alto shear rate. Inoltre è stato correlato l’aumento di ossido nitrico con l’aumento intracellulare del calcio in funzione al reclutamento dei diversi recettori coinvolti.

Dagli esperimenti di perfusione su VWF è stato dimostrato che la serotonina ha un ruolo importante nella generazione di segnali di calcio ad alto shear rate ed inoltre partecipa al crosstalk del calcio nelle piastrine, ricoprendo un ruolo importante anche nei meccanismi di adesione al VWF. Bloccando il recettore 5-HT_{2A} si osserva una riduzione statisticamente significativa del volume dei trombi piastrinici, confermando che la serotonina, attraverso il suo recettore, può contribuire al cross-talk interpiastrinico dei segnali di calcio.

Il Laboratorio di Biologia Vascolare ha inoltre continuato a svolgere attività clinico diagnostica nell’ambito dei test di 2° livello dell’emostasi: diagnosi di laboratorio della Malattia di von Willebrand (dosaggio RiCof, VWF:Ag, analisi della sequenza multimerica), diagnosi delle piastrinopatie (aggregazione piastrinica). Tale area è stata implementata per quanto riguarda la standardizzazione e il controllo della qualità interna ed esterna partecipando a programmi di Verifica Esterna di Qualità e certificando così l’elevata professionalità raggiunta.

Infine 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.

Microbiologia, Immunologia e Virologia

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. G. Basaglia

Dirigenti Medici:

Dr.ssa C. Caffau

Dirigenti Biologi:

Dr.ssa R. Tedeschi, Dr.ssa S. Zanussi

Biologi Contrattisti:

Dr.ssa M.T. Bortolin, dr.ssa C. Pratesi

Biotechnologi Contrattisti:

Dr.ssa D. Vendrame

Biologi Borsisti:

Dr.ssa M.T. Casarotto

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. La S.O.C. 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.

Nel corso dell'anno la S.O.C. ha continuato a contribuire all'attività che è stata richiesta per il mantenimento e l'implementazione della Certificazione del sistema di gestione per la qualità del Dipartimento (regolata dalle Norme quadro della serie ISO 9000) ottenuta nel 2009. La S.O.C. ha inoltre collaborato per quanto di competenza al programma di accreditamento all'eccellenza secondo Accreditation Canada dell'Istituto che ha portato il CRO a raggiungere l'accreditamento nel corso dell'anno 2010.

La S.O.C. ha infine collaborato per quanto di competenza nella prevenzione e nel controllo delle infezioni con il Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale e con la Commissione per le Infezioni Ospedaliere dell'Istituto.

La S.O.C. è suddivisa nei Settori di Batteriologia-Micologia-Parassitologia, Sierologia-Virologia, Biotecnologie e Immunologia.

Settori di Sierologia-Virologia, Biotecnologie e Immunologia

L'attività diagnostica dei Settori di Sierologia-Virologia e Biotecnologie 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/quantitativo di acidi nucleici virali e di microrganismi di interesse clinico nell'immunocompromesso (*Pneumocystis carinii*), la ricerca diretta di antigeni 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 e in particolare nell'osservanza

delle regole del laboratorio sottoposto a controllo per la certificazione.

In quest'ottica, e dopo accurata valutazione tecnica, è stato introdotto il dosaggio di CMV DNA mediante metodica real time PCR, in sostituzione della ricerca dell'antigene virale pp65 eseguita in immunofluorescenza, che consente il monitoraggio di un'eventuale riattivazione virale, nel follow-up del paziente sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali, anche in condizioni di leucopenia e con tempi tecnici più contenuti e con una migliore sensibilità.

Anche per quanto riguarda l'identificazione delle resistenze ai farmaci antiretrovirali, mediante l'analisi del genotipo e del fenotipo virtuale, valido supporto alla gestione farmacologica dei pazienti con infezione da HIV, sono state valutate le possibili modalità di implementazione del test genotipico per il tropismo corecettoriale di HIV-1, utile strumento a supporto di nuovi schemi terapeutici applicati al paziente con infezione da HIV.

I principali parametri sierologici, virologici e molecolari sono regolarmente monitorati tramite Programmi di Valutazione della Qualità Interno ed Esterno (NEQAS, Programmi Regionali, QCMD). Nell'ambito del progetto per il controllo delle infezioni virali nei pazienti immunocompromessi sottoposti a trapianto, coordinato da un gruppo esperto nel campo dei trapianti e infezioni virali, sette laboratori italiani coinvolti nel monitoraggio EBV dei pazienti trapiantati hanno messo a confronto il proprio metodo per la valutazione della viremia EBV. Lo scopo era valutare la variabilità inter-laboratorio nel dosaggio di EBV DNA, considerando campioni a diversa carica virale preparati e distribuiti da uno dei laboratori coinvolti. Lo studio multicentrico ha evidenziato una buona performance analitica per i laboratori partecipanti, sia utilizzando metodiche home-made sia commerciali. La viremia EBV era confrontabile tra i diversi centri partecipanti, con una variabilità inter-laboratorio tra il 4.7 e 12.8% (Abbate et al., J Clin Virol 2011).

Grazie all'esperienza da noi maturata nell'ambito dell'utilizzo clinico della viremia EBV nel follow-up dei pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali in Istituto, continua la sinergia con la Clinica Ematologica ed Unità di Terapie Cellulari 'Carlo Melzi' Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine per il monitoraggio dei pazienti sottoposti a trapianto di midollo e a rischio di sviluppare linfoproliferazioni post-trapianto.

Continua l'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. La banca biologica del laboratorio di Microbiologia ha un interesse prevalentemente rivolto verso pazienti con infezione HIV seguiti in attività ambulatoriale, pazienti selezionati e sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali, pazienti anziani con patologia tumorale, pazienti con patologia HHV8-relata, pazienti con cancro gastrico e loro familiari di I grado e pazienti con precancerosi gastriche. La selezione dei pazienti e/o soggetti da inserire in particolari protocolli, sulla base di progetti e studi da sviluppare, è sempre concordata con i clinici. Notevole impegno è richiesto e dedicato alla raccolta dei dati clinici finalizzata a studi specifici, in particolare nello studio dell'infezione da HHV8 e insorgenza di patologie relate (sarcoma di Kaposi in HIV+ e HIV-; linfoproliferazioni-HHV8 relate in HIV+), di *Helicobacter pylori* (HP) e cancro gastrico (CG), e nello studio di marcatori immunologici e virologici nei soggetti con linfoma candidati a terapia di salvataggio mediante trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) (Zanussi et al., EBMT 2011).

Per quanto riguarda lo studio su HP e CG, si è continuato a studiare l'eterogeneità genetica dei ceppi di *H. pylori* con delle possibili peculiarità a livello genico/proteomico predisponenti a lesioni precancerose (Zanussi et al., FISMAD 2011). A questo proposito si è lavorato per selezionare una casistica di ceppi, isolati da pazienti con diverse patologie, in modo da formare dei gruppi omogenei da sottoporre ad analisi proteomica, presso il Dipartimento di Oncologia Molecolare e Ricerca Traslazionale, finalizzata alla individuazione di biomarcatori batterici prognostici di cancro gastrico.

Nell'ambito del Progetto Europeo FP6 Cancer Control using Population Registries based Biobanks (CCPRB), si è concluso lo studio prospettico caso-controllo che ha valutato l'associazione dell'infezione da EBV e i livelli di vitamina D con il rischio di tumore della mammella associato alla gravidanza. Titoli anticorpali verso marcatori immunologici di

riattivazione di EBV (antigeni virali Early e Zebra) con elevati livelli di vitamina D erano associati a un aumentato rischio di malattia. Questo suggerisce che una riattivazione virale può essere un indicatore di progressione della malattia subito dopo la gravidanza, mentre il virus non è l'agente eziologico (Agborsangaya et al., Eur J Cancer 2011).

Nell'ambito dello studio del ruolo di agenti infettivi e del sistema immunitario nello sviluppo di tumori, dopo la caratterizzazione della cinetica virale HHV8 nelle patologie specifiche virus-relate (KS, MCD, PEL e alcuni linfomi solidi), abbiamo terminato un secondo studio (collaborazione con prof. Anna Blom, Lund University) sulla risposta immunologica verso la proteina litica KCP di HHV8. La valutazione siero-immunologica specifica per la proteina litica virale, in pazienti con patologia HHV8 relata ben caratterizzati clinicamente (linfoproliferazioni versus KS classici e AIDS relati) e in soggetti positivi per anticorpi HHV8, ma con assenza di malattia virus-relata, ha confermato la presenza di una risposta sierologica più marcata nelle malattie linfoproliferative rispetto al KS. Questi anticorpi sono in grado di diminuire la capacità di KCP di inibire il Complemento e quindi potrebbero avere un ruolo nella progressione della malattia (Okroj et al., Vaccine 2011).

Infine, l'introduzione e l'utilizzo della strumentazione Luminex, di recente introduzione in laboratorio, ha consentito lo studio e la valutazione di un ampio pannello di citochine cellulari in uno studio retrospettivo di pazienti HIV+ NHL, anche in relazione alla viremia EBV, HIV e HHV8 (Tedeschi et al., KSHV Meeting 2011; Luminex Meeting 2011; manuscripts submitted).

Nel corso dell'anno 2011, il Settore Immunologia ha continuato la sua attività di monitoraggio di pazienti affetti da alcune patologie, riconducibili in modo particolare alla condizione di immunocompromissione, effettuando periodiche indagini sulle popolazioni linfocitarie.

Nell'ambito delle patologie tumorali, si è ricercata l'eventuale presenza di componenti monoclonali sieriche ed urinarie, ed è stata effettuata la valutazione qualitativa della proteina di Bence-Jones, sia urinaria che sierica. A tale proposito, è iniziato il percorso, peraltro già programmato durante il secondo semestre dell'anno precedente, di interazione e collaborazione con la S.O.S. di Patologia Oncologica. Il progetto si propone l'obiettivo di razionalizzazione ed ottimizzazione le risorse, offrendo, nel contempo, un migliore e più completo servizio all'utenza.

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 per quanto riguarda anticorpi anti-nucleo, autoanticorpi anti-tireoglobulina ed autoanticorpi anti-tireoperossidasi.

Durante l'intero anno, il Settore si è impegnato nell'adesione ad adeguati Programmi Esteri di Valutazione della Qualità rivolti alle diverse metodiche.

Nel corso dell'anno il Settore ha contribuito all'attività richiesta per il mantenimento della certificazione del sistema di gestione per la qualità (regolata dalle Norme quadro della serie ISO 9000), che assicura la capacità di un'Organizzazione di strutturarsi e gestire le proprie risorse ed i propri processi produttivi in modo tale da riconoscere e soddisfare i bisogni dei clienti, nonché l'impegno a migliorare continuamente tale capacità.

Durante tutto l'arco dell'anno, la Struttura Operativa ha espletato attività ambulatoriale per quanto concerne prelievi di campioni cutanei e mucosi per la ricerca di batteri e miceti e ha effettuato la valutazione relativa alle procedure di screening anti-tuberculare, 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.

Settore di Batteriologia, Micologia e Parassitologia

Il Settore di Batteriologia, Micologia e Parassitologia 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). Su queste tematiche nel Settore è stata realizzata una Tesi di Laurea in Tecniche

di Laboratorio Biomedico “Le infezioni del paziente oncologico: contributo delle tecniche microbiologiche alla diagnostica e alla ricerca delle infezioni opportuniste e delle infezioni correlate all’insorgenza di tumori”, Università degli Studi di Trieste, aprile 2011.

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 2011 sono continuati i controlli microbiologici dell’igiene ambientale della “Camera bianca” per la manipolazione delle cellule staminali e del personale sanitario addetto.

Sempre nel corso del 2011 il Settore ha continuato, in collaborazione con la S.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e con il Settore Biotecnologie, l’attività diagnostica e di ricerca relativa alla patologia correlata all’infezione da *Helicobacter pylori*.

Nell’ambito delle infezioni ospedaliere il Settore 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 e con i controlli microbiologici dell’igiene ambientale.

Nell’anno 2011 il Settore ha continuato anche l’esecuzione dei Controlli di Qualità Esterni organizzati dalla Regione.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL’ATTIVITÀ

	2010		2011	
	Interni	Esterni	Interni	Esterni
Esami batteriologici, micobatteriologici, micologici e parassitologici	6040	3216	5805	3766
Esami sierologia-virologia	10098	5598	8864	4159
Resistenze HIV1	7	59	6	33
Viremie HIV1	120	1032	130	1060
Viremie HCV	101	148	75	116
Rilevazione <i>Pneumocystis carinii</i>	20	0	34	0
Tipizzazione linfocitaria	2563	5445	2235	5631
Autoimmunità	153	976	125	901
Valutazione paraproteinemie	616	444	522	454

Publicazioni caratterizzanti l’attività della Struttura Operativa

- Abbate I, Zanchetta M, Gatti M, Gabrielli L, Zanussi S, Milia MG, Lazzarotto T, Tedeschi R, Ghisetti V, Clementi M, De Rossi A, Baldanti F, Capobianchi MR. Multicenter comparative study of Epstein-Barr virus DNA quantification for virological monitoring in transplanted patients. *J Clin Virol*. 2011 Mar;50(3):224-9
- Okroj M, Tedeschi R, Mancuso R, Brambilla L, Tourlaki A, Dillner J, Blom AM. Prevalence of antibodies against Kaposi’s sarcoma associated herpes virus (KSHV) complement inhibitory protein (KCP) in KSHV-related diseases and their correlation with clinical parameters. *Vaccine*. 2011 Feb 1;29(6):1129-34

- Agborsangaya CB, Lehtinen T, Toriola AT, Pukkala E, Surcel HM, Tedeschi R, Lehtinen M. Association between Epstein-Barr virus infection and risk for development of pregnancy-associated breast cancer: Joint effect with vitamin D? *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):116-20
- Tedeschi R, De Paoli P. Collection and preservation of frozen microorganisms. *Methods Mol Biol*. 2011; 675:313-26;
- Zanet E., Manuele R., Michieli M., Rupolo M., Berretta M., Florio F., Basaglia G., Camporese A., Tirelli U.: “Mycobacterium tuberculosis: an infection we should suspect in bone marrow transplantation”. *Journal of Chemotherapy*, 23(5), 312-3, 2011

Oncoematologia Clinico Sperimentale

Personale clinico-scientifico



Direttore:	Dr. V. Gattei
Dirigente Medico:	Dr. P. Bulian
Dirigente Biologo:	Dr. M. Degan, Dr. F. M. Rossi
Biologo (contrattista):	Dr. M. Dal Bo, Dr. R. Bomben, Dr.ssa A. Zucchetto
Bioinformatico (consulente):	Dr.ssa D. Marconi
Biologo (borsista):	Dr.ssa D. Benedetti
Biotecnologo (borsista):	Dr.ssa E. Tissino, Dr. F. Pozzo
Farmacista (borsista):	Dr.ssa S. Dereani

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 2011 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

La S.O.C. 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

La S.O.C. 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), studio delle mutazioni del gene p53 prevalentemente in patologie onco-ematologiche.

c) diagnostica onco-ematologica molecolare mediante fluorescenza in-situ ibridazione (FISH)

La S.O.C. produce refertazione formale per la ricerca di aberrazioni cromosomiche specifiche mediante sonde FISH in LLC (del11q, tris12, del13q-D13S319, del13q-RB1, del17p), in Mieloma Multiplo (del13q-RB1, del17p, iperplodia 5, 9, 15, rottura cromosoma 14

(regione 14q32), t(11;14), t(4;14)) e in Linfoma Mantellare (t(11;14)).

d) valutazione dei progenitori emopoietici autologhi per reinfusione in pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi

La S.O.C. 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 2010/2011.

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) caratterizzazione biologica di LLC a prognosi sfavorevole: il ruolo dell'espressione della molecola a funzione integrinica CD49d nelle interazioni micro ambientali. Questi studi hanno preso le mosse dalla definizione di un modello di interazione micro ambientale coinvolgente le molecole CD49d e CD38, già descritte come marcatori di prognosi negativa in LLC. Secondo tale modello, l'interazione di VCAM-1 con il suo contro-recettore fisiologico CD49d, usualmente espresso a elevati livelli da cellule di LLC CD38+, è in grado di trasmettere alle stesse cellule di LLC segnali di sopravvivenza od anti-apoptotici. L'associazione fisica delle molecole di CD38 e CD49d è stata descritta in specifiche aree di "signalling" della membrana cellulare (c.d. "raft domains"). Esperimenti di "co-capping" in cellule di LLC hanno dimostrato come anticorpi monoclonali anti-CD49d siano in grado di indurre "capping" in approssimativamente il 75% delle cellule di LLC, con una redistribuzione di circa l'80% delle molecole di CD38 nelle stesse aree di "capping". Per studiare il ruolo di CD38 nel processo di adesione di CD49d a VCAM-1 sono state utilizzate la linea cellulare Mec-1, derivata da LLC ed esprimente CD49d ma non CD38, e la stessa linea cellulare Mec-1 geneticamente modificata per esprimere il CD38. Questi esperimenti hanno evidenziato: i) una aumentata adesione a VCAM-1 da parte delle cellule esprimenti CD38; ii) un'attivazione della via di segnale a valle del CD49d più efficiente ovvero con più alti livelli di fosforilazione di molecole, quali Vav-1, responsabili della successiva polimerizzazione dell'actina. I medesimi processi sono stati dimostrati avvenire anche in cellule di LLC primarie, tramite esperimenti di adesione di cellule di LLC esprimenti il CD49d, con differenti livelli di espressione del CD38. In particolare, il ruolo del CD38 nell'adesione mediata da CD49d in LLC è risultato essere evidenziato dai seguenti risultati: cellule di LLC esprimenti sia CD49d che CD38 rispetto alle cellule esprimenti solo CD49d aderivano in modo più efficiente, se in adesione, andavano incontro a cambiamenti di morfologia con livelli più elevati della proteina Vav-1 fosforilata ed una più complessa distribuzione di F-actina nei siti di adesione, e risultavano essere più resistenti ad apoptosi determinata da privazione di siero. Sono in corso studi aventi l'obiettivo di caratterizzare altri ligandi della molecola CD49d, e.g. Emilin-1.

Prendendo le mosse dall'osservazione che la componente residua di cellule B normali in casi di LLC presenta livelli di espressione di CD49d più elevati rispetto alla relativa componente patologica, sono in corso studi atti a valutare meccanismi di regolazione epigenetica dell'espressione di CD49d in LLC (e.g. metilazioni e/o acetilazioni) e meccanismi di regolazione dell'espressione di CD49d dipendenti da fattori trascrizionali.

Dal punto di vista clinico, è in corso uno studio collaborativo a cui hanno aderito la maggior parte dei gruppi che hanno contribuito alla definizione del CD49d come marcatore indipendente di prognosi negativa (gruppi afferenti a: Mayo Clinic College, Rochester, MD Anderson Cancer Center, Houston, IRCCS Ca Granda, Milano, e alle università di Novara,

Birmingham e Duisburg-Essen), con lo scopo di effettuare una meta analisi delle diverse serie di casi di LLC impiegate.

ii) Studi di fosfoproteomica al fine di identificare vie molecolari di interesse clinico-biologico in LLC. L'obiettivo dello studio, in collaborazione con la George Mason University di Manassas, Virginia (USA), è quello di identificare il profilo di espressione proteico attivo nei pazienti di LLC, suddivisi secondo caratteristiche cliniche e biologiche che ne definiscono la prognosi, al fine di individuare le vie responsabili dello sviluppo della patologia, attraverso un sistema denominato Reverse Phase Microarray. Uno studio preliminare su 80 pazienti caratterizzati da diversi livelli di espressione di CD49d e CD38 ha identificato un profilo fosfoproteomico caratterizzato da proteine coinvolte nella regolazione del citoscheletro mediata da actina nei casi caratterizzati da alti livelli di espressione di CD49d. Inoltre è stato visto come nel contesto dei casi di LLC con alto CD49d, i casi co-esprimenti livelli elevati di CD38 erano caratterizzati da un'alta correlazione fra fosfoproteine implicate nella riorganizzazione del citoscheletro e nello "spreading" delle cellule determinato da "signaling" mediato da integrine, ciò a conferma dell'importante ruolo del CD38 nell'adesione mediata dal CD49d.

iii) Determinazione di una metodica di citofluorimetria multiparametrica avanzata atta a quantizzare il numero di cellule e progenitori endoteliali circolanti. Analisi di citofluorimetria multiparametrica hanno permesso di quantificare e caratterizzare fenotipicamente, con marcatori di staminalità, endoteliali e condivisi dalle cellule di LLC, le cellule CD34+ circolanti. Confrontando questi dati con parametri prognostici clinici e biologici, è stata rilevata una correlazione tra il numero di cellule CD34+ e la percentuale di cellule di LLC esprimenti CD49d e CD38. In casi selezionati, le cellule CD34+, separate mediante citofluorimetro sorter, analizzate in FISH non hanno presentato le lesioni citogenetiche tipiche della LLC di partenza e, se poste in coltura, hanno dato origine a colonie ematopoietiche. Tali risultati, rappresentando una prova "in vivo" dell'ingaggio di CD49d e CD38 con i rispettivi ligandi, permettono di ipotizzare un modello in cui le cellule CD34+ non siano precursori della LLC ma vengano spiazzate dalla nicchia ematopoietica, e potrebbero essere propeptici ad un impiego clinico di molecole bloccanti CD49d e CD38.

iv) Identificazione di "gene expression profile" (GEP) e "miRNA profile" differenziale correlati con la risposta a stimoli microambientali. L'obiettivo di tali studi è quello di descrivere in LLC la risposta a segnali micro ambientali che regolano la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule B neoplastiche. Al fine di studiare i geni putativamente correlati con segnali micro ambientali attraverso il Toll-Like receptor 9 (TLR9), sono stati effettuati studi di GEP e "miRNA profile" paragonando campioni di cellule stimulate con CpG ODN con la loro controparte non trattata, in casi di LLC con geni IGHV non mutati o mutati. Tali studi hanno evidenziato come pazienti con geni IGHV non mutati appaiono caratterizzati da una "signature" differenziale associata allo stimolo con CpG ODN in cui geni relativi alla proliferazione, al ciclo cellulare, alla replicazione del DNA e alla mitosi presentano variazioni significative nell'espressione dei trascritti. La risposta a segnali micro ambientali attraverso il TLR9 valutata tramite gli esperimenti di "microRNA expression profile" ha selezionato i microRNA della famiglia miR17~92 come significativamente sovra-espressi e responsabili delle modifiche del gene expression profile di casi di LLC con gene IGHV non mutato stimolati con l'agonista del TLR-9 CpG. La stabile sovra-espressione dei microRNA della famiglia miR17~92 è stata dimostrata essere dovuta ad una induzione transiente del proto-oncogene MYC. Un'augmenta espressione di miR17 è risultata ridurre l'espressione dei geni onco-soppressori E2F5, TP53INP1, TRIM8, ZBTB4 e proteggere le cellule da apoptosi dovuta a privazione serica. Inoltre, transfezioni di antagomir specifici per la famiglia miR17~92 risultavano ridurre l'incorporazione di bromo-deossi-uridina in cellule di LLC con IGHV non mutati, stimulate con CpG ODN. Sono in corso ulteriori studi atti a valutare la risposta delle cellule di LLC a segnali di stimolazione via B Cell Receptor. Tali studi sono effettuati tramite il medesimo approccio di GEP e "miRNA profile" ma paragonando, in questo caso, campioni di cellule stimulate con IGM solubile con la loro controparte non trattata. Lo studio degli stimoli via TLR9 e via BCR sarà quindi traslato in altre

patologie linfoidi diverse da LLC (e.g. linfoma mantellare, linfoma della zona marginale, ecc.).

v) *Studio di LLC chemoresistenti caratterizzate da disfunzioni della via di attivazione di p53 o da altre alterazioni geniche.* Il SOECS fornisce l'analisi della presenza della delezione 17p mediante FISH e l'analisi delle mutazioni di p53 mediante "direct sequencing" usando un sequenziatore automatico. E' in corso di messa a punto un metodo mediante "Western Blot Analysis" in grado di valutare la differenza nell'espressione della proteina p53 fra campioni trattati o meno con Nutlin-3 in modo da discriminare pazienti esprimenti una proteina p53 wild type e pazienti con una "disregolazione" per questa proteina. Tale saggio, se inserito nella routine diagnostica affiancato alla FISH, potrebbe rappresentare uno strumento in grado di valutare funzionalmente la proteina p53, oltre che di abbassare tempi e costi correlati con l'analisi delle mutazioni nucleotidiche di p53 mediante "direct sequencing", se utilizzato in alternativa a quest'ultimo metodo. La parte di progettualità riguardante lo studio dell'induzione dell'apoptosi p53 dipendente in LLC è proseguita valutando la chemio-resistenza in LLC p53 "wild type". Studi collaborativi, mediante un approccio di "whole exome sequencing", hanno permesso di identificare alcuni geni che risultavano mutati in sottogruppi di pazienti di LLC, ovvero i geni NOTCH1, SF3B1 e BIRC3. I risultati ottenuti hanno dimostrato che tutte le mutazioni del gene NOTCH1 in LLC (pari a circa il 10% dei casi totali) sono "frameshift" o non senso, sono presenti nell'esone 34, e sono maggiormente rappresentate da una singola mutazione ricorrente (c.7544_7545delCT) che rappresenta circa l'80% delle mutazioni di NOTCH1 ed è situata nel "PEST domain". Le mutazioni nella LLC sono generalmente rappresentate da una singola mutazione (K700E) che rappresenta circa il 60% di tutte le mutazioni SF3B1. Infine, sono state rilevate mutazioni del gene BIRC3 che causano il troncamento al C terminale del dominio RING della proteina BIRC3. Da un punto di vista clinico, le mutazioni di NOTCH1 e SF3B1 risultavano presenti in LLC aggressive che presentavano chemio-resistenza (e.g. LLC resistenti alla fludarabina) pur essendo p53 "wild type", suggerendo quindi che esse caratterizzano meccanismi di chemio-resistenza alternativi alle disfunzioni di p53. Inoltre, la frequenza di mutazioni di BIRC3 risultava maggiore in LLC chemio-resistenti.

vi) *Studio della delezione cromosomica del braccio lungo (q) del cromosoma 13 in LLC.* Sono stati effettuati studi volti all'identificazione di sottogruppi di LLC portanti la delezione 13q14 a diversa prognosi e alla correlazione con tipo di delezione, numero di cellule delete e dimensioni della delezione (es, coinvolgimento o meno del gene RB1). Tali studi, effettuati tramite un approccio mediante FISH, hanno permesso di definire una percentuale del 70% di cellule delete, utilizzando la specifica sonda LSI-D13S319 locata nella regione comprendente il gene DLEU2 e il miR-15a/16-1 cluster ("minimal deleted region", MDR) come valore "cut-off" in grado di separare le LLC con delezione 13q14 in due sottogruppi a diversa prognosi. E' stato inoltre ipotizzato, per la presenza della delezione 13q14 più ampia, comprendente il gene RB1 e definita mediante l'utilizzo della sonda specifica LSI-RB1, un valore come prognosticatore negativo indipendente nel contesto di pazienti di LLC con meno del 70% di delezione. Complessivamente tali risultati hanno permesso di proporre un algoritmo diagnostico/prognostico secondo il quale la valutazione della presenza di una delezione 13q14 lunga, comprendente il gene RB1, viene effettuata con la sonda LSI-RB1, solo nei casi con meno del 70% di cellule delete. Tale algoritmo è stato quindi trasferito nella routine diagnostica del SOECS.

b) 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. Oltre a studi di GEP sono state messe a punto metodiche di "microRNA expression profiling". Gli studi sono in stretta collaborazione scientifica con numerosi centri nazionali ed esteri. Il Laboratorio porta avanti progettualità sia in ambito onco-ematologico che non onco-ematologico in collaborazione con vari gruppi in Istituto e di altri istituti.

c) **progettualità legata all'attività della "core facility di citofluorimetria multiparametrica avanzata e cell sorting"**

Vedi sessione a parte.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL' ATTIVITÀ DIAGNOSTICA

Tabella 1. Prestazioni clinico-diagnostiche per pazienti onco-ematologici.

Prestazione	2010	2011
Esami morfologici*	432	537
Tipizzazioni immunofenotipiche e ricerca eccessi clonali **	7052	7320
Prestazioni di diagnostica molecolare ***	3204	3821
FISH ****	847	956
Saggi clonogenici completi*****	177	153

* 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 retrotrascrittasiche, polimerasiche e sequenziamento di segmenti di DNA;

**** comprensivo di prestazioni eseguite per la ricerca con sonde alfoidi e sonde cifoidei;

***** eseguiti in triplicato per CFU-GEMM, CFU-GM e BFU-E.

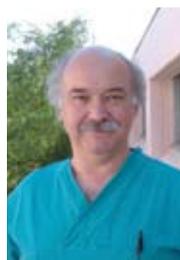
Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Dal-Bo M, Del Giudice I, Bomben R, Capello D, Bertoni F, Forconi F, Laurenti L, Rossi D, Zucchetto A, Pozzato G, Marasca R, Efremov DG, Guarini A, Del Poeta G, Foà R, Gaidano G, Gattei V. B-cell receptor, clinical course and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia: the growing saga of the IGHV3 subgroup gene usage. *Br J Haematol.* 2011 Apr;153(1):3-14.
- Dal Bo M, Rossi FM, Rossi D, Deambrogi C, Bertoni F, Del Giudice I, Palumbo G, Nanni M, Rinaldi A, Kwee I, Tissino E, Corradini G, Gozzetti A, Cencini E, Ladetto M, Coletta AM, Luciano F, Bulian P, Pozzato G, Laurenti L, Forconi F, Di Raimondo F, Marasca R, Del Poeta G, Gaidano G, Foà R, Guarini A, Gattei V. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Aug;50(8):633-43.
- Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabani H, Ma J, Grunn A, Fangazio M, Capello D, Monti S, Cresta S, Gargiulo E, Forconi F, Guarini A, Arcaini L, Paulli M, Laurenti L, Larocca LM, Marasca R, Gattei V, Oscier D, Bertoni F, Mullighan CG, Foà R, Pasqualucci L, Rabadan R, Dalla-Favera R, Gaidano G. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med.* 2011 Jul 4;208(7):1389-401.
- Del Poeta G, Del Principe MI, Zucchetto A, Luciano F, Buccisano F, Rossi FM, Bruno A, Biagi A, Bulian P, Maurillo L, Neri B, Bomben R, Simotti C, Coletta AM, Dal Bo M, de Fabritiis P, Venditti A, Gattei V, Amadori S. CD69 is independently prognostic in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive clinical and biological profiling study. *Haematologica.* 2011 Oct 11.
- Rossi D, Bruscatto A, Spina V, Rasi S, Khiabani H, Messina M, Fangazio M, Vaisitti T, Monti S, Chiaretti S, Guarini A, Del Giudice I, Cerri M, Cresta S, Deambrogi C, Gargiulo E, Gattei V, Forconi F, Bertoni F, Deaglio S, Rabadan R, Pasqualucci L, Foà R, Dalla-Favera R, Gaidano G. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood.* 2011 Dec 22;118(26):6904-8.

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,
Dr.ssa C. Durante

Funzioni caratterizzanti la Struttura Operativa

L'attività della S.O.S.D. Raccolta e Manipolazione di 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 anche nell'ambito della medicina rigenerativa.
- Criobiologia e studio della fisiopatologia della adesione cellulare in sistemi di flusso, relativi a progetti di ricerca corrente e finalizzata.

Attività clinico-scientifica

Nell'anno 2011 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 51 procedure di raccolta aferetica di cellule staminali dal sangue periferico. Sono state eseguite 43 procedure di reinfusione in pazienti i quali hanno ottenuto un pronto recupero emopoietico post-reinfusione. Si è confermata la certificazione ISO e 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 cli-

nico, 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. Abbiamo messo in uso il nuovo locale criogenico, nel quale alloggiano i congelatori programmati e le tanks criogeniche ad azoto liquido per la conservazione delle cellule staminali.

Queste acquisizioni tecnologiche ci permettono 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.

Nel corso dell’anno 2011 la S.O.S.D. 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 stato sviluppato il prototipo “00” dell’apparato per la misurazione della crescita del trombo piastrinico ed è stato ottenuto il brevetto europeo. La S.O.S.D. svolge la sua attività in stretta collaborazione con la S.O.C. Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche, la S.O.S.D. Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi, la S.O.C. Oncematologia 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.D. collabora per programmi di ricerca con la S.O.C. Oncologia Sperimentale 2, lo Scripps Research Institute La Jolla (California, Stati Uniti), il Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università di Padova, con l’I.R.C.C.S.- Policlinico dell’Università degli Studi di Milano e con il Policlinico S.Matteo Università di Pavia.

Risultati rilevanti

- Partecipazione al progetto finanziato dal Ministero della Salute RF 2009 - 15502218.
- 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.
- Acquisizione di brevetto europeo per “SMART CLOT”.
- Collaborazione con il Policlinico S.Matteo di Pavia per lo sviluppo di un nuovo bi-reattore 3D a flusso per la produzione di piastrine.

Per il 2012, a causa del perpetuarsi dei lavori per il consolidamento anti-sismico del fabbricato, si prevede di:

- Consolidare la raccolta e la reinfusione di cellule staminali del sangue periferico avendo come obiettivo quello di eseguire circa 40-50 procedure di raccolta aferetica

ed almeno 40-50 reinfusioni.

- Sviluppare le procedure per l'Accreditamento della S.O.S.D.
- 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 2012 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. D. 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:

- L'omeostasi coagulativa e riparazione del danno vascolare.
- La neoangiogenesi ed aterosclerosi (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).
- Homing delle cellule staminali (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).
- Ottimizzazione dell'uso delle cellule staminali mesenchimali in ambito di medicina rigenerativa.

Nell'ambito dei progetti di ricerca sperimentale per l'anno 2012 la S.O.S.D. partecipa attivamente, in stretta collaborazione con la S.O.C. 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, California, Stati Uniti, "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.
- Policlinico S.Matteo di Pavia per lo studio del recupero piastrinico in pazienti post-trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Linea 3: "Neoplasie Ematologiche".

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.D. Terapia cellulare ad alte dosi di chemioterapia).

LINEA 4: “Tumori associati ad agenti infettivi. Dal laboratorio alla diagnosi, prognosi e trattamento”.

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.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELLE ATTIVITÀ

Procedure di raccolta	51
Unità congelate	196
Procedure di reinfusione	43
Unità scongelate	99

Pubblicazioni che caratterizzano l’attività della Struttura Operativa

- Michieli M, Mazzucato M, Tirelli U, De Paoli P.: Stem Cell Transplantation for Lymphoma Patients With HIV Infection. Cell Transplant. 2011;20(3):351-70.

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Patologia Oncologica

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Responsabile: Dr. A. Steffan

Dirigente Medico e Responsabile
della Qualità:

Dr.ssa C. Durante

Biotechnologa contrattista:

Dr.ssa S. Cervo

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica nel 2011 ha continuato il suo percorso di laboratorio di Patologia Clinica Oncologica orientato ai percorsi diagnostici dei pazienti afferenti a questo Istituto. Alcuni marcatori tumorali sono stati accentrati in questa struttura da tutta l'Area Vasta Pordenonese. Ha continuato a coordinare il Servizio di Biobanca dell'Istituto per la Direzione Scientifica. Nel 2011 ha ricevuto la conferma dell'accreditamento ISO all'interno del Dipartimento dei Laboratori e delle Terapie Cellulari.

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 la S.O.S.D. Raccolta e Manipolazione delle Cellule Staminali (protocollo sui pazienti trapiantati).

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica nel 2011, ha mantenuto tutta l'attività di accettazione prelievi per la S.O.C. Immunotrasfusionale la S.O.C. di Microbiologia, Immunologia e Virologia dei campioni del Centro Prelievi e degli interni.

Marcatori Tumorali: Oltre alla consolidata attività diagnostica l'Unità di Patologia Oncologica ha mantenuto in routine la determinazione della Proteina S-100 (melanoma) e dell'HE4 (Human Epididymis Protein 4), un marcatore del tumore ovarico che si è rivelato estremamente utile nel discriminare tra cancro dell'ovaio, cisti o masse ovariche benigne e carcinoma endometriale.

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. ADAMTS-13 (attività, antigene e presenza di inibitori).

Test genetici: Variante 20210 Protrombina, Fattore V Leiden, Aplotipo II del Fattore V, MTHFR(C677, 1298), G455 Beta Fibrinogeno.

Inoltre in collaborazione con la Dr.ssa Maria Rita Cozzi (Settore Biologia Vascolare) abbiamo mantenuto il progetto NEQAS per i controlli di qualità del laboratorio di secondo e terzo livello di emostasi.

Core facility per lo studio delle siero-proteine

Nel 2011 è proseguita una core-facility tra la Patologia Oncologica (Dr. A. Steffan e Dr. R. Vettori del SIT) e la S.O.C. di Microbiologia Immunologia e Virologia (Dr. G. Basaglia e Dr.ssa C. Caffau) per la valutazione del quadro siero-proteico ed i successivi apprendimenti diagnostici (immunofissazione, Bence Jones). Sono state implementate nella strumentazione automatizzata anche la determinazione della catene libere Kappa e Lambda.

Attività Medico-ambulatoriale

Svolge attività ambulatoriale sia per esterni che per interni su problematiche coagulative (visite e consulenze nell'ambito della fisiopatologia dell'emostasi, in particolare in senso trombotico). Offre attività di supporto alla S.O.C. Immunotrasfusionale ed Analisi Cliniche e d'Urgenza per il Servizio di Reperibilità.

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica inoltre offre attività di supporto alla validazione e refertazione per tutto il laboratorio di Chimica Clinica (Dr. R. Vettori) e il settore di ematologia (Dr.ssa Marzia Cozzi).

È anche Servizio per la sorveglianza della Terapia Anticoagulante Orale (Dr. R. Vettori e Dr. A. Steffan).

Attività di ricerca

Valutazione ed implementazione di nuovi biomarcatori tumorali utilizzabili per diagnosi e ristadiamento di malattia (Attività di "Translational research" in collaborazione con il Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Dipartimento di Medicina e Dipartimento Chirurgico).

Ricerca Corrente Linea 1: "Emostasi e cancro" per la determinazione di nuovi marcatori precoci del rischio trombotico.

Partecipa come Unità operativa accorpata al progetto: Validazione Analitica E Clinica Di Markers Biomolecolari Di Diagnosi Oncologica Su Materiale Biologico Ottenuto Con Tecniche Non Invasive (Capofila Dr. Angelo Paradiso, Bari), su valutazione di nuovi e conosciuti marcatori neoplastici nelle patologie (Polmone, Ovaio, Colon-retto).

Coordinamento della Biobanca d'Istituto per la Direzione Scientifica in collaborazione con il Dr. V. Canzonieri (Co-Direttore dell'Anatomia Patologica, co-Responsabile della Biobanca assieme al Dr. A. Steffan). Nel 2011 la S.O.S.D. Patologia Oncologica ha gestito lo stoccaggio di circa 400 aliquote alla settimana di derivati del sangue (siero, plasma in citrato, plasma in EDTA e buffy coat) per la Biobanca, in particolar modo la collaborazione con i Dipartimenti chirurgici ha permesso di implementare la raccolta dei campioni ematici relativi a tutte le patologie oncologiche da sottoporre ad intervento chirurgico. Il personale Tecnico, in particolare la Dr.ssa M. Nigris, si occupa della preparazione e dello stoccaggio di tali campioni, secondo un sistema qualità. La gestione delle procedure e dei rapporti con i Reparti è affidata alla Dr.ssa S. Cervo, la quale si occupa anche della gestione informatizzata del sistema. La collaborazione con il SIT ha permesso, inoltre, di iniziare la raccolta di campioni ematici di 250 donatori sani, che verranno impiegati come gruppo di controllo per la Biobanca d'Istituto.

Progettualità all'interno di ACC: Progetto Biobanca. L'attività su tale progetto sarà interamente orientata all'attuazione dei protocolli condivisi con gli altri IRCCS per quanto riguarda la raccolta e lo stoccaggio dei campioni biologici. Nel 2011 si è consolidata l'attività sia all'interno della Rete Nazionale (RIBBO) che in quella Europea BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure), e si è dato inizio ad un percorso anche a livello mondiale grazie alla partecipazione all' "ISBER 2011 Annual Meeting and Exhibits" di Washington.

Dipartimento per l'Attività
Clinico-Specialistica
e di Supporto



Foto 1: Laboratorio di Terapia Intensiva

Foto 2: Fase di induzione dell'anestesia

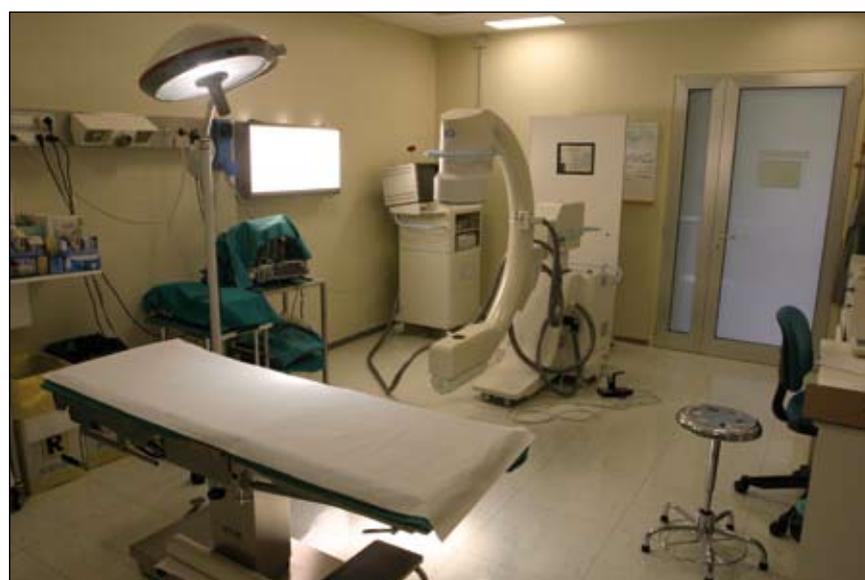


Foto 2: Ambulatorio di terapia del dolore

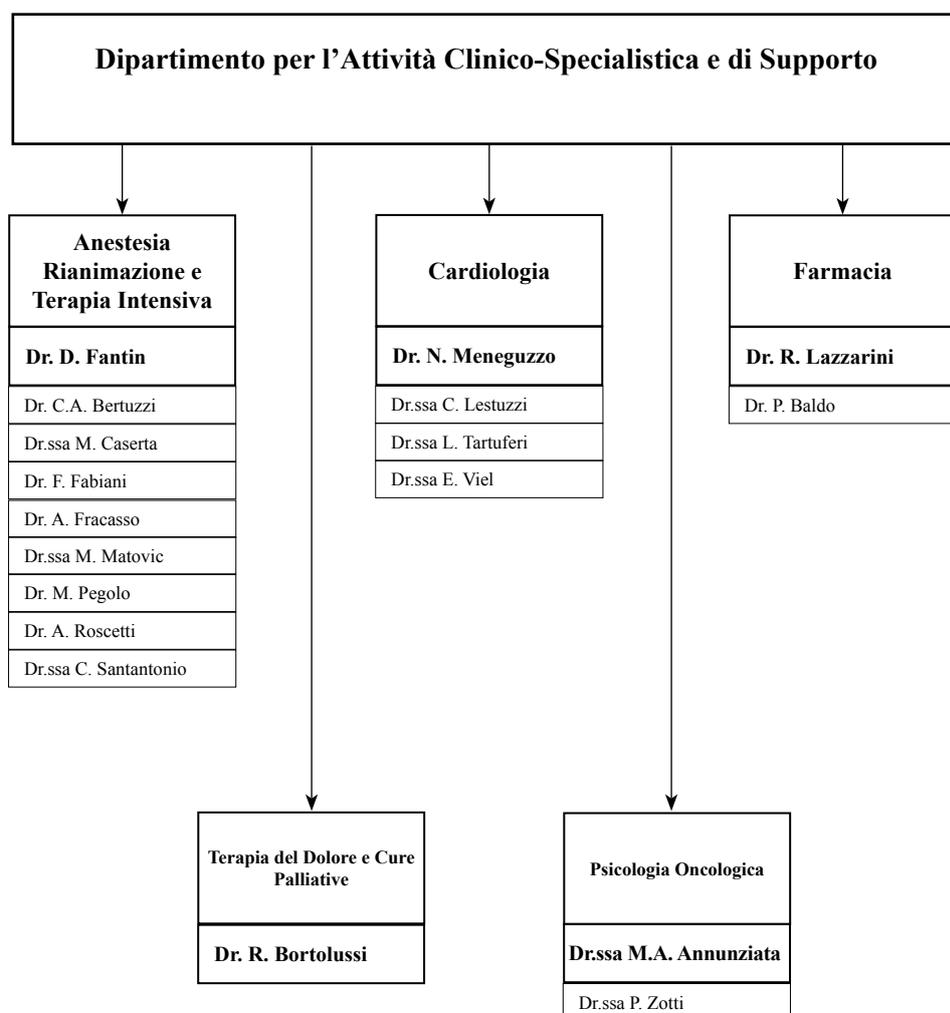
FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

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 S.O.C. e le S.O.S.D. 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 f.f.:

Dr. D. Fantin

Dirigenti Medici:

Dr. C.A Bertuzzi, Dr.ssa M. Caserta, Dr. F. Fabiani, Dr. A. Fracasso, Dr.ssa M. Matovic, Dr. M. Pegolo Dr. A. Roscetti, 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 S.O.S. 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, le terapie ad alte dosi/trapianto di midollo ed altri metodi innovativi di trattamento.

Anestesia

Nel 2011 l'impegno anestesiológico di sala operatoria è stato elevato per la tipologia degli interventi chirurgici di alta complessità. Nell'ambito dell'anestesia generale sono state utilizzate tecniche di anestesia bilanciata, blended, total intravenous anaesthesia e la targeted anaesthesia con l'impiego routinario del monitoraggio con bispectral index ed è continuato il training per l'impiego della videobroncoscopia nelle intubazioni difficili e nel controllo della corretta posizione dei tubi a doppio nella chirurgia toracica.

Nell'agosto 2011 con l'arrivo del Prof. Vittore Pagan si è incrementato quali quantitativamente l'attività di chirurgia toracica. Si è introdotto il monitoraggio VIGILEO per la valutazione della volemia durante gli interventi chirurgici e nell'immediato post-operatorio. È continuato l'impegno volto all'ottimizzazione del controllo del dolore post-operatorio, con il monitoraggio dei protocolli antalgici mirati alla tipologia degli interventi chirurgici ed

alle condizioni biologiche dei pazienti, si è concluso lo studio randomizzato di comparazione dell'efficacia nel controllo post-operatorio tra il catetere pre-peritoneale e il catetere perdurale toracico. Lo staff anestesilogico ha supportato l'attività degli specialisti nelle procedure invasive ed interventistiche endoscopiche (Gastroenterologia-ecoendoscopia) e radiologiche (termoablazioni epatiche, polmonari e renali, vertebroplastiche, chemioembolizzazioni), ed ha assicurato, oltre alle sedazioni nei Servizi diagnostici, l'assistenza anestesilogica ai bambini sottoposti a radioterapia convenzionale o a tomoterapia.

Rianimazione e Terapia Intensiva

Il monitoraggio telemetrico dei pazienti nei reparti di Oncologia Medica sottoposti a CT potenzialmente cardiotossica è stato sospeso in attesa della conclusione dei lavori strutturali in atto nei reparti di degenza pur continuando la formazione del personale coinvolto.

Sono stati ricoverati 375 pazienti, con una degenza mediana di 2 giorni (range 1-78) di cui 72 in Recovery Room. Le indicazioni al ricovero in Terapia Intensiva sono state: per 313 pazienti 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; per 57 pazienti con insufficienza mono o multiorgano (MODS) conseguente a sepsi e/o a trattamenti oncologici di tipo medico (CT e/o RT) e per 5 pazienti in monitoraggio elettrocardiografico ed emodinamico in corso di trattamenti chemioterapici ad elevata cardiotoxicità.

Nutrizione Artificiale

L'attività clinico-assistenziale nel 2011 ha avuto un ulteriore incremento con: 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 con una continua collaborazione con il personale dei Distretti. Le prestazioni specialistiche nel 2011 sono state complessivamente 270. La nutrizione parenterale totale per più di 7 giorni è stata praticata a 80 pazienti degenti presso le Divisioni Cliniche. È stato possibile deospedalizzare 49 nuovi pazienti in Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) e 33 in Nutrizione Enterale (NED).

Il Servizio di Nutrizione Clinica nel 2011 ha modificato la scheda di valutazione nutrizionale adeguata al profilo dei pazienti oncologici e questo ha permesso di valutare con più accuratezza il loro stato nutrizionale fin dalla prima visita in Istituto.

Applicazione presidi

L'utilizzo sistematico dell'ecografo, nelle procedure di posizionamento di cateteri long-term, ha confermato una migliore compliance dell'operatore e una riduzione delle complicanze nel paziente e ha permesso di aumentare il numero dei cateteri PICC impiantati. È iniziato un percorso di training per l'utilizzo dei cateteri long-term rivolto al personale infermieristico del nostro Istituto e delle Cure Domiciliari dei Distretti. Complessivamente sono state eseguite 1.500 prestazioni specialistiche. Nel 2011, grazie alla riorganizzazione dell'ambulatorio della S.O.C. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva con le nuove schede di prenotazione e con la formazione specifica e grazie alla collaborazione dei colleghi e del personale infermieristico coinvolto si è potuto ulteriormente incrementare il numero delle prestazioni riducendo i tempi di attesa: 836 cateterismi venosi centrali in gran parte con cateteri long-term parzialmente (149) o totalmente impiantati sottocute (600), e 23 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.

È ancora attivo lo studio: “Correlazione tra profilo psicologico e grading del dolore post-operatorio dopo chirurgia elettiva oncologica”, svolto in collaborazione con la S.O.S.D. di Psico-oncologia Oncologica.

Si è concluso lo 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”. Durante il 2011 sono stati arruolati nello studio 7 pazienti.

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.

RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2010	2011
<i>Anestesia</i>		
Anestesi generali e/o periferiche	2.104	2.000
Visite anestesilogiche	2.345	2.255
Sedazioni	244	255
<i>Terapia Intensiva</i>		
Ricoveri	330	375
Pazienti trasferiti ai reparti d'origine	310	365
Pazienti dimessi	6	5
Pazienti deceduti	14	5
<i>Nutrizione Artificiale</i>		
Prestazioni (totale)	225	270
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	85	105
Prestazioni degenti	140	165
Pazienti in NPD	43	49
Pazienti in NED	22	33
<i>Applicazione e gestione presidi</i>		
Prestazioni per gestione presidi	1966	1.500
Cateterismi Venosi Centrali	768	836
CVC short-term	62	70
CVC per raccolta cellule staminali	34	37
CVC long-term	120	149
Port	552	600
Drenaggi pleurici a permanenza	38	23
Day Hospital	260	273

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- 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., Magagnoli M., Povoski S. P., Malak S. F., Lee A. Y. Risk factors of catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost* 2011, 9 (2): 312-319
- Bonciarelli G., Batacchi S., Biffi R., Buononato M., Damascelli B., Ghibauda F., Orsi F., Pittiruti M., Scoppettuolo G., Verze A., Borasi G., De Cicco M., Dosio R., Gazzo P., Maso R., Roman A., Ticha V., Venier G., Blackburn P., Goossens G. A., Bowen S. J., Stas M., Van Boxtel T., Vesely T. M., de Lutio E. GAVeCeLT* consensus statement on the correct use of totally implantable venous access devices for diagnostic radiology procedures. *J Vasc Access* 2011, 12 (4): 292-305

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 S.O.C. di Cardiologia si riconoscono tre articolazioni:

- 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 la S.O.C. e il loro numero nell'anno 2011 sono sotto riportati:

- Elettrocardiogramma (8.643)
- Visita cardiologia (3.684)
- Ecocardiogramma (2.684)
- Holter cardiaco (752)
- Treadmill (550)
- Holter pressorio (85)

Attività Clinico-Scientifica

Nell'anno 2011 l'attività del Servizio di Cardiologia è stata complessivamente di 16.405 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 cardiologia e la valutazione elettrocardiografica complessivamente contano 12.327 pazienti.

La diagnostica e la ricerca clinica ed elettrocardiografica è stata particolarmente orientata ad individuare, prevenire e trattare i potenziali effetti tossici cardiovascolari delle chemioterapie o della radioterapia.

Particolare e specifica attenzione è stata rivolta a

- Pazienti trattati con antracicline.
- La valutazione elettrocardiografica è costante nei chemiotrattati con fluoropiridine 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 sopravvissuti e/o dei guariti.
- Rilevante sul piano clinico la valutazione cardiologia nei pazienti a indirizzo chirurgico.

Diagnostica ecocardiografica (Referente Dr. ssa C. Lestuzzi)

L'imaging ecocardiografico ha confermato la sua peculiare necessità in ambito clinico e di ricerca.

Gli esami ecocardiografici eseguiti nel 2011 sono stati 2.684.

La valutazione ecocardiografica è risultata fondamentale per l'attività di degenza e ambulatoriale, coinvolge situazioni polimorfe ed esigenze pluridisciplinari.

La metodica riguarda lo screening e il follow-up di pazienti in trattamento con antracicline in generale ma 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, i trattati con capecitabina. L'esame è altresì essenziale nell'ambito della ricerca cardio-oncologica (cardiopatía ipocinetica da antracicline, controllo della cardiotossicità dei nuovi chemioterapici, ipertensione polmonare in soggetti HIV, valutazione dell'incidenza delle metastasi cardiache da melanoma).

Cardiologia funzionale: Holter cardiaco , Holter pressorio ed Ergometria (Referente Dr. ssa E. Viel)

L'anno 2011 conferma un'attività già collaudata rivolta sia ai pazienti oncologici che ai cardiopatici di Area Vasta Pordenonese, ad indirizzo sia clinico (in particolare per valutazione del rischio in pazienti ischemici o aritmici) sia orientata alla ricerca.

752 pazienti sono stati sottoposti a valutazione Holter, 550 a stress test al Treadmill, 85 al monitoraggio pressorio.

La valutazione cardiologica funzionale ha interessato allo scopo di ricerca clinica, i pazienti in trattamento con 5-FU in particolare nella modalità di somministrazione per os, allo scopo di slatentizzare o documentare eventi ischemici o aritmici indotti dalla CT. Inoltre vengono controllati con test ergometrico i soggetti sottoposti a trattamento radioterapico sul mediastino da più di otto anni per riconoscere eventuali danni coronarici latenti e aritmie.

Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo e clinico-applicativo nel 2011

- **Pericarditi neoplastiche:** È in corso, in collaborazione con centri italiani ed esteri, uno studio multicentrico sulla terapia della pericardite neoplastica (analisi comparata di diversi tipi di trattamento).

La casistica comprende complessivamente 232 pazienti, di età compresa fra 15-91 anni (media 56).

È stato pubblicato un articolo relativo al sottogruppo di 119 pazienti con pericardite da K polmonare.

I pazienti sono trattati con approcci terapeutici diversi (solo CT sistemica, solo CT locale, CT combinata locale e sistemica, in altri solo drenaggio pericardico). Abbiamo valutato i dati clinici e strumentali (ecocardiogramma, TAC, RNM) in pazienti con uno o più episodi di pericardite neoplastica. Si conferma che nei tumori solidi, soprattutto carcinomi, la chemioterapia intrapericardica garantisce migliori probabilità di efficacia e controllo della patologia rispetto alla sola chemioterapia sistemica isolata o associata al drenaggio pericardico semplice 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 episodi di angina da sforzo in corso di trattamento con questo antimetabolita. Abbiamo un data-base di 232 pazienti, di età compresa fra 23 e 80 anni sottoposti a CT con 5-FU a basse 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 anche una valutazione Holter.

Nei nostri pazienti l'ischemia da sforzo è stata osservata nel (8.0%) dei trattati con 5-FU, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. L'elettrocardiogramma da sforzo, quando positivo manifesta come aspetto caratteristico il sopraslivellamento del tratto ST, più raro il sottoslivellamento.

Confrontando il gruppo di pazienti con tossicità e quelli senza tossicità non c'erano differenze riguardo ai fattori a rischio cardiovascolare né al tipo di infusione, una precedente storia di cardiopatia ischemica era invece più frequente nel gruppo con tossicità rispetto a quello senza, i dati clinici sono in ulteriore analisi per valutare se siano individuabili altri fattori di rischio predisponenti.

È in corso in collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica di questo Istituto uno studio sui determinanti farmacogenetici responsabili della cardiotossicità in corso di terapia con fluoropiridinici. Attualmente risulta concluso l'arruolamento dei pazienti sottoposti a CT infusiva con 5-FU, prosegue invece l'inserimento in un data base riservato, dei chemiotrattati con Capecitabina.

- **Cardiopatía da antraciline:** continua l'analisi (retrospettiva-prospettica) delle cardiomiopatie da antraciline allo scopo di studiarne le caratteristiche, l'evoluzione, la risposta al trattamento convenzionale e l'outcome.

Nella nostra attuale casistica (141 pazienti arruolati dal 1984 al 2011), la cardiopatia usualmente ha manifestato un esordio precoce dopo il trattamento antraciclínico e per dosaggi vicini alla dose massima cardiotossica prevista.

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.

- 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.

- **Studio prospettico clinico ed ecocardiografico per valutare la cardiotossicità della epiadriamicina nei pazienti anziani (>65 anni).**

Sono stati arruolati 261 pazienti con netta prevalenza femminile di età compresa fra 65 e 86 anni (mediana 69). Di questi, quattordici (6,5%) hanno mostrato disfunzione cardiaca post chemioterapia. La diagnosi di tossicità è stata posta in caso di: a) riduzione della frazione di eiezione del Vs all'ecocardio <50% o del suo valore assoluto di >10%; b) comparsa di segni di scompenso cardiaco con EF ridotta. Sono stati esclusi dalla casistica i pazienti con patologie cardiache concomitanti potenzialmente causa di disfunzione cardiaca. Il data base comprende complessivamente 261 casi.

Quattro pazienti con tossicità sono deceduti precocemente per neoplasia, gli altri, in terapia cardiologica convenzionale, hanno avuto un follow-up medio di 78 mesi. All'ultimo controllo tutti erano in classe NYHA 1-2, la F.E. era fra 38% e 58%.

In conclusione, la tossicità da antracicline non è particolarmente elevata nella popolazione anziana nella popolazione da noi valutata, riguarda prevalentemente i soggetti che ricevono CT prolungate o a dosi più alte. Lo SC da antracicline può essere efficacemente trattato con terapia convenzionale.

- Studio radiotrattati sul mediastino: prosegue il reclutamento a lungo termine (ecocardiografico, ergometrico) 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./Frequenza Cardiaca durante l'esercizio. Poiché l'incidenza del danno coronarico tende ad aumentare nel tempo lo studio continuerà ad oltranza. Attualmente abbiamo sottoposto a screening 106 pazienti asintomatici osservando in 24 casi (22,6%) presenza di cardiotossicità. A questi si aggiungono altri 7 casi con tossicità manifesta sul piano clinico.

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 2012

Aspetti clinico-diagnostici

La S.O.C. di Cardiologia è necessariamente imperniata sulla valutazione di tipo clinico dei pazienti afferenti all'Istituto ed in particolare sul monitoraggio dei potenziali rischi di cardiotossicità da chemioterapia e nella valutazione dei pazienti oncologici chirurgici. Per le sue 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 cardiotossici.

La S.O.C. di Cardiologia incentiva la diffusione e la conoscenza delle problematiche cardiovascolari dei 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 e oncologo e lo sviluppo di una figura professionale peculiare del "cardio-oncologo".

Nel 2012 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 2012 come sotto specificato:

- Studio a lungo termine degli aspetti cardiolesivi della radioterapia mediastinica.
- Risposta agli antiblastici 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.
- Controllo della cardiotossicità nella target therapy (inibitori tirosin-chinasi).
- Studio multicentrico per il trattamento dei tumori primitivi maligni cardiaci.
- Studio sulla tossicità cardiaca da Capecitabina.

RIEPILOGO quantitativo dell'attività

S.O.C. DI CARDIOLOGIA ATTIVITA' ANNO 2011

PAZIENTI NON RICOVERATI							
<i>Codice prestazione</i>	88.72.4	89.52	89.7	88.7211	89.50	89.41	89.61.1
	TEE*	ecg	visita	eco	holter	sforzo	hp
Esterni	4	2275	1288	745	685	385	79
Ambulatoriali	1	935	675	611	35	67	2
TOTALE ESTERNI	5	3210	1963	1356	720	452	81
DIPENDENTI	0	0	0	0	0	0	0
DONATORI SANGUE	0	342	12	7	0	0	0

PZ. RICOVERATI + DAY HOSPITAL							
		89.52	89.7	88.7211	89.50	89.41	89.61.1
		ecg	visita	eco	holter	sforzo	hp
Oncologia Medica B e C	1	782	164	170	1	3	0
Oncologia Medica A	1	1132	505	396	7	5	0
Chir. ricoveri e pre-ricoveri	0	1472	414	152	2	5	1
Gin. ricoveri e pre-ricoveri	0	602	149	10	1	6	0
Anestesia	0	66	27	21	0	0	0
Radioterapia	0	170	32	29	1	1	0
Day-Hospital	0	867	418	543	20	78	3
TOTALE INTERNI	2	5091	1709	1321	32	98	4

TOTALE COMPLESSIVO	7	8643	3684	2684	752	550	85
-------------------------------	----------	-------------	-------------	-------------	------------	------------	-----------

* eco.transesofageo

Numero globale delle prestazioni: 16.405

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Badano LP, Muraru D, Onut R, Lestuzzi C, Toso F. Three-dimensional imaging of anomalous origin of the right coronary artery in a young athlete. Eur J Echocardiogr 2011 May 4;12(6):481.
- Lestuzzi C. Epidemiology, diagnosis and therapy of neoplastic pericarditis. Journal of Cardiovascular Echography 2011;21(2):86-91.
- Boccardi L, Cardinale D, Civelli M, Lestuzzi C, Materazzo C, Meurea N, et al. Approccio cardiologico al paziente sottoposto a trattamento antitumorale. Documento primo [Cardiological assessment in patients receiving cancer treatment. First document]. Journal of Cardiovascular Echography 2011;21(1):32-41.
- Lestuzzi C, Bearz A, Lafaras C, Gralec R, Cervesato E, Tomkowski W, et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: Impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. Lung Cancer 2011;72(3):340-7.
- Berretta M, Cappellani A, Fiorica F, Nasti G, Frustaci S, Fisichella R, et al. FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients: A prospective study. Arch Gerontol Geriatr 2011;52(1):89-93.

Farmacia

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. L. Lazzarini

Dirigenti Farmacisti:

Dr. P. Baldo

Borsiste:

Dr.ssa S. Cecco, Dr.ssa E. Giacomini

Attività clinico-scientifica

L'attività clinica si svolge su tre tipologie: farmacia clinica, distribuzione diretta e logistica.

Farmacia clinica

Prevalente è l'attività legata alla trasformazione delle prescrizioni oncologiche in terapie personalizzate per tutta l'Area Vasta pordenonese.

Per il 2011 la produzione totale è stata di 37.874 terapie, ripartite in 25.891 per il CRO (68%), 9.515 per l'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone (25%) e 2.468 per l'Azienda per i Servizi Socio-Sanitari n.6 di Pordenone (6%).

La gestione degli studi sperimentali è consistita nell'apertura di 21 nuovi protocolli (visite di inizio studio e apertura del dossier clinico su "G2 clinico" e data-base interni) oltre all'attività di mantenimento/documentazione della produzione/distribuzione per complessivi 48 protocolli gestiti. L'attività comporta anche interazione con gli uffici di gestione amministrativa per quanto attiene al recupero delle spese riconosciute dagli sponsors per la sperimentazione con farmaci presenti in commercio.

La gestione di farmaci sperimentali comporta movimenti di specialità il cui valore simulato è stato di € **1.320.683,00**. L'attività di Farmacovigilanza ha generato n.11 segnalazioni di ADRs. È stato presentato un "Protocollo per il BANDO AIFA-Regione FVG, per progetti di Farmacovigilanza attiva" tradottosi in un progetto regionale finanziato con Decreto di Giunta Regionale 2155/2011.

Distribuzione diretta

L'attività è contemporanea all'apertura degli ambulatori e prevede la distribuzione di farmaci di esclusiva distribuzione ospedaliera e, ad integrazione e vantaggio dell'attività farmaceutica delle Aziende territoriali, ai cittadini regionali.

È stato attivato un programma di gestione dei piani terapeutici regionali (PSM) comprensivo di formazione sugli operatori. La collaborazione con le strutture regionali di attuazione delle politiche farmaceutiche regionali si è evidenziata anche con la collaborazione con

l'Ordine Farmacisti Pordenone e ASS6 tramite il corso "La Farmacia Territoriale, la distribuzione per conto (DPC) e i nuovi servizi".

Logistica

Per il miglioramento del sistema distributivo e dell'analisi dei costi sanitari sono stati attivati due diversi programmi informatizzati regionali (SPM, Gestione di Reparto) ed è stato attivato un sistema di scorte integrato nel territorio per la gestione dei farmaci d'urgenza. È continuata la collaborazione con il DSC per la stesura di capitolati e valutazione di schede tecniche in sede di gare regionali finalizzate all'acquisto di materiali farmaceutici.

Partecipazione, nelle azioni di autovalutazione e miglioramento, al programma di accreditamento internazionale dell'Istituto, in particolare nell'ambito del Team "Gestione del farmaco".

Formazione di tre dirigenti esperti in radiofarmacia (Alta Formazione post lauream in Radiofarmacia Università di Padova) per l'attivazione di gestione della qualità dei radiofarmacia a favore di Medicina Nucleare. L'attività di Radiofarmacia è stata realizzata a partire da novembre 2011.

La formazione di un farmacista esperto in Farmacovigilanza è stata attuata attraverso la partecipazione a tre eventi: Farmacovigilanza di base, Life Science Academy, Milano; Metodologia delle Revisioni Sistematiche e Metanalisi per la produzione di Linee-Guida", Università e Istituto M. Negri, Milano; ed evento SIFO (Formatori e Tutori degli specializzandi in Farmacia Ospedaliera) Torino.

Continua la partecipazione al progetto di spin-off e trasferimento tecnologico con gruppo di lavoro "Giovani Imprenditori" Confindustria di Pordenone per l'automazione nella produzione di soluzioni medicate

Pubblicazioni e attività caratterizzanti l'attività della struttura operativa:

- Cecco S, Muraro E, Giacomini E, Martorelli D, Lazzarini R, Baldo P and Dolcetti R. Cancer Vaccines in Phase II/III Clinical Trials: State of the art and future perspectives. Current Cancer Drug Targets, 2011, 11(1): 85-102,

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale Terapia del Dolore e Cure Palliative

Personale clinico-scientifico



Dirigente Medico Responsabile: Dr. R. Bortolussi

Nell'anno 2011 le prestazioni dell'Unità Operativa rivolte ai pazienti dell'Istituto hanno visto un lieve calo sia per quelle rivolte ai pazienti ambulatoriali o afferenti in day-hospital sia per quelli ricoverati. Si è riscontrato anche una lieve riduzione delle prestazioni strumentali, che sono solitamente 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". Nel corso del 2011 si è ulteriormente implementata l'assistenza domiciliare di cure palliative e terapia del dolore, in ambito di convenzione con la A.S.S. n° 6. Dal mese di luglio è stata avviata una procedura per il posizionamento in hospice e a domicilio degli accessi venosi periferici eco guidati. L'assistenza domiciliare ha comportato la gestione dei casi complessi in stretta collaborazione con i medici di medicina generale, dei pazienti e i responsabili del Distretto Sanitario Ovest della A.S.S. n° 6. Nel corso del 2011 sono state attivate cure specialistiche domiciliari per un numero di pazienti oncologici pari a 25 in Area Distretto Ovest e 8 in altri distretti dell'Area Vasta Pordenonese. Per questi ultimi l'attivazione è stata giustificata dalla complessità dei problemi presentati e tutte le consulenze sono state eseguite dal Responsabile della S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative dell'Istituto. Sono state altresì richieste attivazioni di assistenza domiciliare specialistica in Area Vasta Pordenonese per 4 pazienti con diagnosi non oncologica (malattie degenerative neurologiche, osteoarticolari e vascolari). La continuità delle prestazioni all'interno dell'Istituto e in ambito domiciliare è stata assicurata come nel passato dai medici della Struttura Operativa Complessa di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva.

Riepilogo quantitativo dell'attività

	2010	2011
<i>Terapia antalgica e cure palliative</i>		
Prestazioni (totale)	1186	996
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	683	525
Prestazioni degenti	437	416
Prestazioni strumentali	66	55

Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

Psicologia Oncologica

Personale clinico-scientifico



Dirigente Psicologo Responsabile

Dr.ssa M.A. Annunziata

Dirigente Psicologo
Psicologo contrattista

Dr.ssa P. Zotti
Dr.ssa, L. Giovannini,
Dr.ssa B. Muzzatti
Dr.ssa F. Bomben , Dr.ssa C.
Flaiban, Dr.ssa S. Mella

Psicologo borsista

La S.O.S.D. di Psicologia Oncologica ha le seguenti finalità istituzionali: migliorare la qualità di vita di pazienti e familiari e favorire il loro adattamento alla nuova condizione di vita; contribuire alla creazione di una cultura istituzionale sul ruolo delle emozioni nella cura globale del cancro e all'umanizzazione delle cure; fornire agli operatori sanitari strumenti adeguati per la gestione del distress degli utenti e per il proprio benessere psicoemotivo e promuovere strategie preventive dello specifico stress lavoro-correlato.

Gli **ambiti di attività** della S.O.S.D di Psicologia Oncologica sono i seguenti:

1. CLINICA. L'assunto alla base dell'attività clinica è il concetto di *distress* che, in oncologia, è un'esperienza frequente e persistente tanto da essere ritenuto il sesto parametro vitale. L'attività clinica è rivolta a utenti di tutte le fasce di età e in tutte le fasi del percorso di cura, interni (Degenza, Day-Hospital) esterni e loro familiari. Nello specifico, l'attività clinica mira a:

- Contenere e ridurre i principali problemi emotivi legati a malattia e trattamenti attraverso la comprensione e l'elaborazione psichica dell'esperienza.
- Stimolare e rafforzare le risorse personali.
- Favorire l'adattamento.
- Migliorare la Qualità di Vita.
- Stabilire una comunicazione più aperta con familiari e staff curante.

Nel corso del 2011 è proseguita l'attività di screening e gestione del distress emozionale rivolta ai pazienti degenti, come raccomandato dalle Clinical Practice Guidelines in Oncology del NCCN.

A partire dal 16 agosto, le attività della S.O.S.D. si sono ampliate con la valutazione e il supporto a pazienti con dolore.

La tabella sottostante riporta le prestazioni del 2011, confrontate con quelle dell'anno precedente, e divise in interne ed esterne.

Attività Clinica - Prestazioni	Totale 2010	Totale 2011
Totale	1697	1515
Interne	1000	800
Esterne	697	715

L'attività clinica comprende, altresì, consulenze all'équipe curante sui casi segnalati, o di difficile gestione.

2. FORMAZIONE. La salute della persona nella sua globalità è l'obiettivo principale dell'oncologia. Questo presuppone che ogni operatore possieda le competenze psicologiche necessarie a instaurare una buona relazione, quale strumento per favorire l'adattamento del paziente alla malattia e migliorare la sua qualità di vita.

La S.O.S.D. di Psicologia è coinvolta in numerose attività formative, interne ed esterne all'Istituto, rivolte al personale sanitario (medici, infermieri, ecc.) e finalizzate all'acquisizione di conoscenze delle problematiche psicosociali relative alla malattia oncologica e di tecniche comunicative efficaci per la costruzione di una relazione realmente terapeutica e alla prevenzione dello stress lavoro correlato. L'attività formativa, inoltre, è rivolta alle Associazioni di Volontariato che hanno un ruolo attivo all'interno dell'Istituto.

3. RICERCA. La ricerca in psiconcologia è finalizzata sia alla conoscenza dei cambiamenti indotti da malattia e trattamenti sia alla creazione/validazione di strumenti di indagine specifici. È strettamente collegata alla clinica in quanto, sulla base delle conoscenze acquisite, permette di individuare e implementare interventi specifici ed efficaci.

Progetti Clinici CRO – settore di ricerca “Umanizzazione dei processi assistenziali” – avviati nel 2011:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), versione italiana: contributo all'incremento della significatività clinica della sottoscala A per il contesto oncologico. (M.A. Annunziata, B. Muzzatti, E. Bidoli, E. Campagnutta, F. De Marchi, S. Frustaci, S. Massarut, U. Tirelli, A. Veronesi). L'obiettivo è identificare i cut-off – sui quali ancora non c'è accordo a livello internazionale – della sottoscala Ansia dell'HADS in grado di differenziare i casi dai non casi.
- Aggiornamento del questionario EORTC per la valutazione della qualità di vita nei pazienti con tumore del capo&collo (EORTC QLQ-H&N35)-fase III. Studio multicentrico Internazionale – Centro Coordinatore: EORTC QoLG, Brussels (P. Zotti, G. Franchin, E. Vaccher, R. Bortolussi, AM. Colussi). Scopo dello studio è contribuire a una versione aggiornata del Questionario.
- Valutazione prospettica della Qualità di Vita nei pazienti affetti da neoplasia del retto sottoposti a Radioterapia con simultaneous boost (IMRT-IGRT_SIB) o ChemioRadioterapia preoperatoria e Chirurgia nell'ambito dello Studio RECTUM SIB di Fase III Studio multicentrico europeo – Centro Coordinatore: CRO (A. De Paoli, P. Zotti, R. Talamini, J. Polesel). Lo studio ha lo scopo di confrontare la Qualità di Vita in pazienti con carcinoma del retto operabile, sottoposti a due diverse modalità di trattamento pre-operatorio: Radioterapia con Simultaneous Boost (IMRT-IGRT_SIB) vs ChemioRadioterapia standard.

Progetti di Ricerca Finanziati

- Ricerca Finalizzata 2006, finanziata dal Ministero della Salute: “Rehabilitation Models for Cancer Survivors”.
- Ricerca Finalizzata finanziata da ISS: “Approccio socio-assistenziale delle problematiche del paziente oncologico anziano” – Convenzione ACC1 WP4/4.
- Ricerca Finalizzata finanziata da ISS: “Servizio Nazionale di Informazione in Oncologia” – Convenzione ACC1 WP5/9.

Attività innovative di carattere conoscitivo e clinico-applicative

- Pubblicazione del Cognitive Functioning Self-assessment Scale (CFSS), questionario creato e validato per l'autovalutazione del funzionamento cognitivo. Colma un vuoto nel panorama nazionale riguardo a strumenti brevi e maneggevoli in questo ambito.
- Valutazione psicosociale dei lungosopravvivenenti – persone libere da malattia e trattamenti da almeno 5 anni. Prosegue l'attività clinica e di ricerca psicosociale e neuropsicologica e la validazione dell'Impact Of Cancer per la valutazione della qualità di vita nella lungosopravvivenza.
- Collaborazione con Area Giovani/RT pediatrica finalizzata a: 1) supporto psicologico ai giovani pazienti e alle loro famiglie sin dall'accoglienza e durante tutto il periodo di permanenza in Istituto; 2) valutazione neuropsicologica di bambini con tumore cerebrale, con lo scopo di evidenziare eventuali difficoltà cognitive e iniziare precocemente un trattamento riabilitativo; 3) progettazione, organizzazione e supervisione delle attività del progetto Scuola-Ospedale, rivolto ai giovani pazienti impossibilitati a frequentare la scuola.
- Collaborazione con S.O.C. di Oncologia Radioterapica finalizzata a: 1) supporto psicologico e neuropsicologico a pazienti con tumore cerebrale e loro caregiver. 2) riabilitazione neuropsicologica; 3) ampliamento delle conoscenze scientifiche nell'ambito della neuropsicologia applicata all'oncologia.
- Collaborazione con la S.O.S.D. di Terapia Antalgica e Cure Palliative finalizzata a garantire un approccio multidisciplinare al dolore, neoplastico e non.

Pubblificazioni caratterizzanti l'attività della struttura operativa

- Annunziata MA, Muzzatti B, & Altoè G (2011). Defining Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) structure by confirmatory factor analysis: A contribution to validation for oncological settings. *Annals of Oncology*, 22(10), 2330-2333.
- Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E (2011). Psychological distress and needs of cancer patients: a prospective comparison between the diagnostic and the therapeutic phase. *Support Care Cancer*, 19 (2): 291-295
- Annunziata MA, Muzzatti B, Narciso D, Mella S, Viel A, Bidoli E, & Dolcetti R (2011). Mood state profile and coping strategies in subjects receiving the genetic testing outcome for BRCA1/2 genes: A retrospective study in Italy. *Supportive Care in Cancer*, 19(6), 733-734.
- Annunziata MA e Muzzatti B (2011). Le dimensioni psico-sociali del cancro. *NOOS - Aggiornamenti in Psichiatria*, 17(2), 73-86.
- Mirabella F, Capocaccia R, Annunziata MA, Romito F, Cormio C, Mattioli V, Barberio D, De Falco F, Abate V, Muzzatti B, Giovannini L e Picardi A (2011). Valutazione della condizione di salute psicofisica in quattro gruppi tipologici di soggetti sopravvivenenti al cancro, distinti per caratteristiche socio-demografiche, cliniche e stili reattivi. *Medicina Psicosomatica*, 56(3-4), 57-66.

Attività del Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale



Foto 1: Analisi di frammenti al sequenziatore

Foto 2: Stabularium

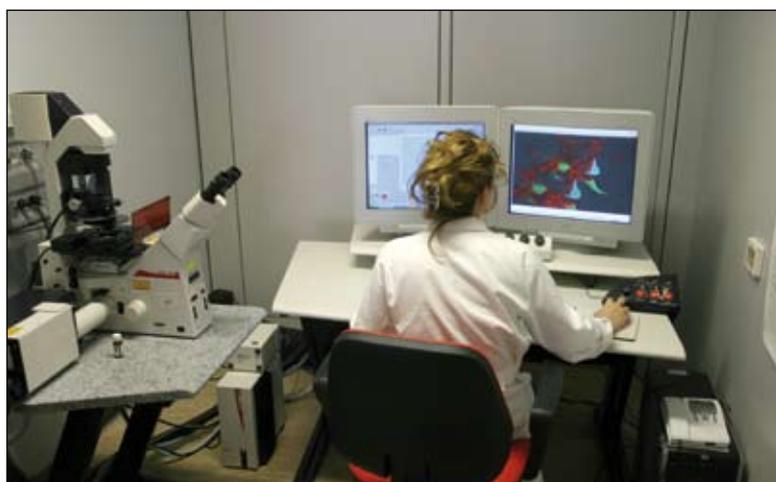
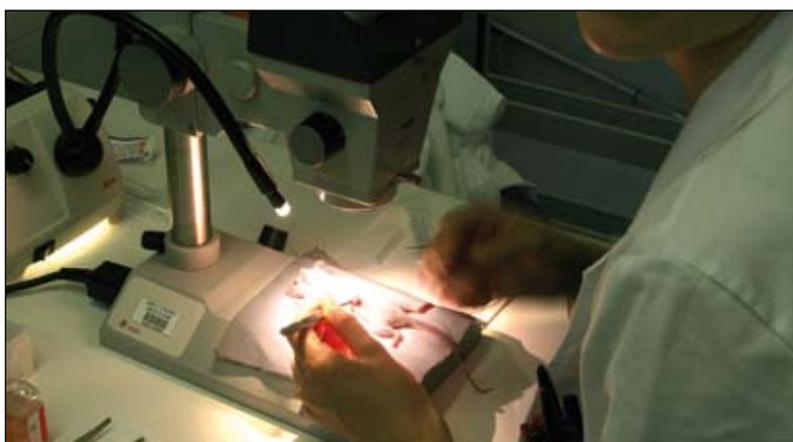


Foto 3: Microscopio confocale

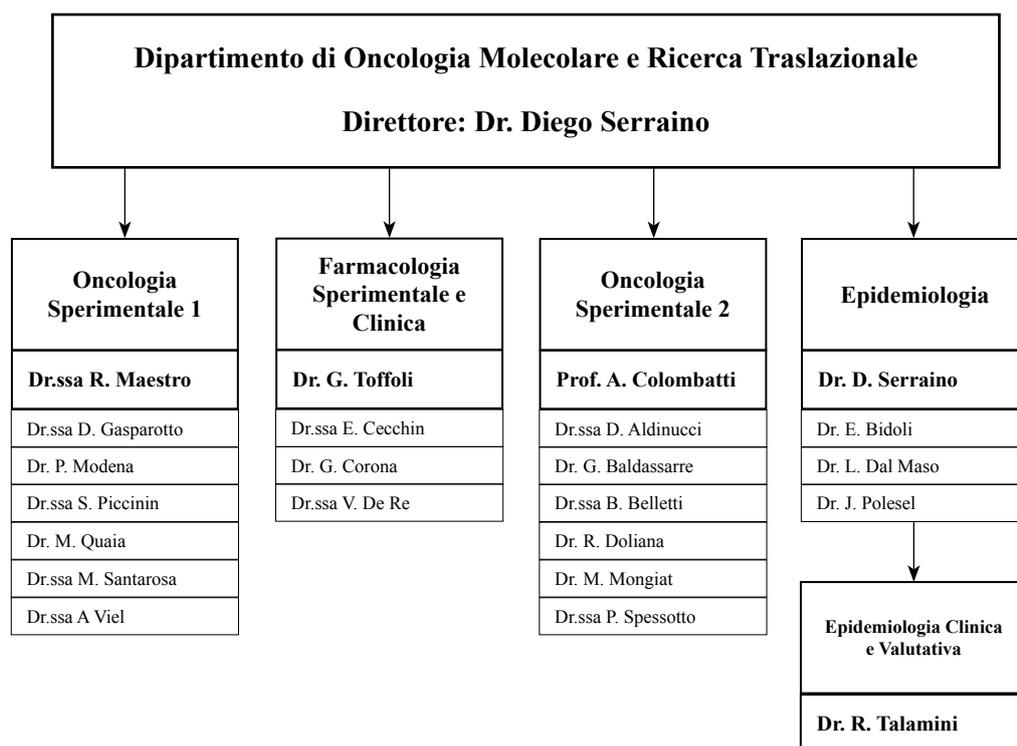
Foto 4: Microiniettore



FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

La mission del Dipartimento di Oncologia Molecolare e Ricerca Traslazionale (DOMERT) è la ricerca dei meccanismi di sviluppo e diffusione delle malattie neoplastiche nell'ottica della medicina traslazionale. Lo spettro delle ricerche compiute in questa prospettiva va dallo studio dei principali fattori di rischio presenti nella popolazione del Friuli Venezia Giulia, ai fattori molecolari responsabili della formazione, progressione e metastatizzazione dei tumori fino allo studio dei meccanismi molecolari che interferiscono con l'efficacia delle terapie antitumorali.

Le quattro strutture operative complesse che fanno parte del DOMERT (Oncologia Sperimentale 1, Oncologia Sperimentale 2, Farmacologia Sperimentale e Clinica, Epidemiologia e Biostatistica) occupano una superficie di circa 1.400 mq dedicata a vari tipi di laboratori, comprese le risorse condivise come le 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, betacounter, e analizzatore di microarray. In questi spazi, 23 ricercatori laureati assunti a tempo indeterminato e circa 60 ricercatori tra borsisti e contrattisti studiano i fattori di rischio dei tumori, la loro frequenza nella popolazione del Friuli Venezia Giulia, i meccanismi molecolari e cellulari della trasformazione e progressione neoplastica; i tumori ereditari; gli agenti infettivi e la loro associazione con lo sviluppo di tumori; l'oncogenomica funzionale; la proliferazione ed invasione delle cellule tumorali; la morfologia funzionale e la relazione struttura-funzione della matrice extracellulare; la proteomica tumorale; il ruolo delle cellule staminali mesenchimali; le 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

Contrattisti:

Dr.ssa E. Tonin

Dottorandi e Borsisti:

S. Borgna, M. Brenca, A. Di Gennaro,
E. Lorenzetto, A. Lo Sardo, E. Piccinin,
S. Sessa, F. Sirocco, C. Pastrello, V.
Candotti, A. Citta, G. Cini, M. De Biasi

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:

- le alterazioni genetiche e genomiche che sottendono alla trasformazione e progressione tumorale;
- la caratterizzazione molecolare dei processi di trasformazione nei tumori rari, con particolare riferimento ai sarcomi delle parti molli;
- l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici e la validazione di indicatori di sensibilità/resistenza a terapie molecolari mirate;
- le basi genetiche della predisposizione eredo-familiare allo sviluppo di neoplasie. In questo contesto, 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 i fenomeni di trasformazione neoplastica costituisce la premessa per lo sviluppo di nuovi e più efficaci approcci diagnostici e terapeutici.

Nel corso degli ultimi anni il nostro laboratorio ha focalizzato il suo interesse su una serie di fattori di trascrizione, gli EMT factors. Gli EMT factors sono fattori di trascrizione, fisiologicamente coinvolti nel patterning dorso-ventrale e nella differenziazione del mesoderma, che mostrano la peculiare capacità di regolare contemporaneamente più fenotipi tumorali, pleiotropismo che li rende potenzialmente potenti bersagli terapeutici.

Nel corso degli ultimi anni abbiamo raccolto evidenze che indicano che questi geni non solo partecipano alla progressione dei carcinomi promuovendo fenomeni di EMT (transizione

epitelio-mesenchimale) ma sono anche in grado di favorire la trasformazione di cellule sarcomatose favorendo la crescita staminale ed il bypass di meccanismi di safe-guard cellulare regolati da p53. In particolare, abbiamo dimostrato che l'iperespressione dell'EMT factor Twist nei sarcomi è mutualmente esclusiva con altri meccanismi di inattivazione di p53 e che Twist inibisce p53 sia attraverso un'interazione fisica diretta sia indirettamente, interferendo con il pathway ARF/MDM2/p53.

Inoltre, abbiamo raccolto evidenze che i due membri della famiglia Twist, Twist1 e Twist2, sebbene altamente omologhi e con attività in vitro sostanzialmente sovrapponibili, in vivo sembrano esercitare funzioni differenziali. Abbiamo infatti evidenziato che mentre Twist1, come anche SNAI2, sembrano effettivamente contribuire all'acquisizione di caratteristiche EMT nei tumori testa-collo, l'espressione di Twist2 è invece scorrelata all'acquisizione di un fenotipo mesenchimale ma sembra incidere in maniera più rilevante alla malignità tumorale. Infatti, a differenza di Twist1, SNAI1 o SNAI2, l'espressione di Twist2 correla in maniera significativa con la sopravvivenza, cosa che suggerisce che anche nei carcinomi questi fattori possano contribuire al bypass di meccanismi di safe-guard cellulare.

Nei carcinomi della mammella triplo-negativi, tumori dotati di caratteristiche di particolare aggressività, abbiamo voluto indagare i meccanismi di cross-talk tra staminalità ed EMT. Abbiamo quindi raccolto evidenze che se EMT factors incidono effettivamente sulla capacità di induzione di caratteristiche mesenchimali e di crescita staminale di cellule di carcinoma mammario, la capacità di questi fattori di influenzare questi fenotipi è influenzata da fenomeni di epigenesi. Infatti, non solo trattamenti demetilanti modulano i fenotipi mediati da questi fattori, ma abbiamo dimostrato che alcuni di questi stessi fattori interagiscono con proteine che regolano lo status di compattazione della cromatina. Ad esempio abbiamo raccolto evidenze di una interazione tra EMT factors e INI1, un oncosoppressore coinvolto nella patogenesi del sarcoma epitelioide.

Poichè sono largamente sconosciuti i meccanismi che regolano l'espressione di questi EMT factors e la loro deregolazione nel cancro, per meglio comprendere i meccanismi di cross-talk tra EMT e staminalità abbiamo intrapreso degli studi combinati in silico ed in vitro. Mediante questi approcci abbiamo identificato una serie di microRNA che sono in grado di interferire contemporaneamente con i due fenotipi. Per alcuni di essi l'interferenza si esercita mediante una inibizione dell'espressione di un EMT factor notoriamente coinvolto in EMT e staminalità, mentre per altri il meccanismo di azione è oggetto di investigazione.

Nell'ambito degli studi di caratterizzazione molecolare dei sarcomi, sono proseguiti gli studi sui tumori gastrointestinali stromali (GIST). Lo studio ci ha permesso di evidenziare che, se KIT o PDGFRA sono attivati per mutazione in oltre l'85% dei GIST, il 5% dei GIST presenta alterazioni a carico di Ras/BRAF mentre circa il 3% dei casi analizzati mostra alterazioni a carico del pathway ipossico-mitochondriale mediato dal complesso succinato deidrogenasi. Questi studi dischiudono nuovi possibili approcci terapeutici per quella frazione di GIST resistenti alle terapie con inibitori delle tirosin kinasi. In parallelo proseguono gli studi del meccanismo di azione di YAP1, un gene che risulta overespresso ed amplificato in diversi tipi tumorali compresi i sarcomi delle parti molli, ed abbiamo intrapreso uno studio volto a valutare il valore predittivo e prognostico di microRNA circolanti in pazienti con sarcoma.

Nella 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 (gene APC), MAP (MUTYH) e HNPCC (geni del mismatch repair o MMR: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) e sulle neoplasie familiari di mammella e ovaio (BRCA1 e BRCA2).

Abbiamo quindi proseguito gli studi di caratterizzazione biochimica e biologica di alcune mutazioni ricorrenti a carico dei geni MMR, gli studi di definizione di patogenicità di alcune mutazioni silenti o introniche (unclassified variants) di incerto significato patogenetico e gli studi multicentrici volti a valutare l'influenza di polimorfismi genetici di suscettibilità a bassa penetranza in donne carrier di mutazioni di BRCA.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Gasparini P., Facchinetti F., Boeri M., Lorenzetto E., Livio A., Gronchi A., Ferrari A., Massimino M., Spreafico F., Giangaspero F., Forni M., Maestro R., Alaggio R., Pilotti S., Collini P., Modena P., Sozzi G. Prognostic determinants in Epithelioid sarcoma. *Eur J Cancer* 2011 Jan 47 (2): 287-295 I.F.04.944
- Gasparotto D., Polesel J., Marzotto A., Colladel R., Piccinin S., Modena P., Grizzo A., Sulfaro S., Serrao D., Barzan L., Doglioni C., Maestro R. Overexpression of TWIST2 correlates with poor prognosis in head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Oncotarget* 2011, 2 (12): 1165-1175
- Pastrello C., Pin E., Marroni F., Bedin C., Fornasarig M., Tibiletti M.G., Ollano C., Ponz De Leon M., Urso E.D., Della Puppa L., Agostini M., Viel A. Integrated analysis of Unclassified Variants in Mismatch Repair genes. *Genet Med* 2011, 13 (2):115-124
- Ramus S.J., Kartsonaki C., Gayther S. A., Pharoah P. D., Sinilnikova O. M., Beesley J., Chen X., McGuffog L., Healey S., Couch F. J., Wang X., Fredericksen Z., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Roversi G., Barile M., Viel A., Allavena A., Ottini L., Papi L., Gismondi V., Capra F., Radice P., Greene M. H., Mai P. L., Andrulis I. L., Glendon G., Ozcelik H., Thomassen M., Gerdes A. M., Kruse T. A., Cruger D., Jensen U. B., Caligo M. A., Olsson H., Kristoffersson U., Lindblom A., Arver B., Karlsson P., Stenmark A. M., Borg A., Neuhausen S. L., Ding Y. C., Nathanson K. L., Domchek S. M., Jakubowska A., Lubinski J., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Gorski B., Cybulski C., Debniak T., Osorio A., Duran M., Tejada M. I., Benitez J., Hamann U., Rookus M. A., Verhoef S., Tilanus-Linthorst M. A., Vreeswijk M. P., Bodmer D., Ausems M. G., van Os T. A., Asperen C. J., Blok M. J., Meijers-Heijboer H. E., Peock S., Cook M., Oliver C., Frost D., Dunning A. M., Evans D. G., Eeles R., Pichert G., Cole T., Hodgson S., Brewer C., Morrison P. J., Porteous M., Kennedy M. J., Rogers M. T., Side L. E., Donaldson A., Gregory H., Godwin A., Stoppa-Lyonnet D., Moncoutier V., Castera L., Mazoyer S., Barjhoux L., Bonadona V., Leroux D., Faivre L., Lidereau R., Nogues C., Bignon Y. J., Prieur F., Collonge-Rame M. A., Venat-Bouvet L., Fert-Ferrer S., Miron A., Buys S. S., Hopper J. L., Daly M. B., John E. M., Terry M. B., Goldgar D., Hansen T. V., Jonson L., Ejlertsen B., Agnarsson B. A., Offit K., Kirchoff T., Vijai J., Dutra-Clarke A. V., Przybylo J. A., Montagna M., Casella C., Imyanitov E. N., Janavicius R., Blanco I., Lazaro C., Moysich K. B., Karlan B. Y., Gross J., Beattie M. S., Schmutzler R., Wappenschmidt B., Meindl A., Ruhl I., Fiebig B., Sutter C., Arnold N., Deissler H., Varon-Mateeva R., Kast K., Niederacher D., Gadzicki D., Caldes T., de la H. M., Nevanlinna H., Aittomaki K., Simard J., Soucy P., Spurdle A. B., Holland H., Chenevix-Trench G., Easton D. F., Antoniou A. C. Genetic Variation at 9p22.2 and Ovarian Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer I* 2011, 103 (2): 105-116
- Salerno P, Garcia-Rostan G, Piccinin S, Bencivenga TC, Di Maro G, Doglioni C, Basolo F, Maestro R, Fusco A, Santoro M, Salvatore G. TWIST1 Plays a Pleiotropic Role in Determining the Anaplastic Thyroid Cancer Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96 (5): E772-781

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 M. Schiappacassi, Dr.ssa D. Zanocco, Dr.ssa M. Celegato, Dr.ssa M. Sonogo, Dr.ssa L. Fabris, Dr.ssa. A. Inversi, Dr. S. Marastoni, Dr.ssa A. Capuano, Dr.ssa A. Silvestri, Dr. R. Spizzo, Dr.ssa A. Dall'Acqua, Dr.ssa TME Modica, Dr.ssa R. Pellicani
Borsisti AIRC triennali:	Dr.ssa C. Danussi, Dr.ssa S. Berton
Specializzandi:	Dr.ssa E. Pivetta
Dottorandi:	Dr.ssa E. Andreuzzi, Dr. PA. Nicolosi, Dr.ssa I. Pellizzari, Dr. J. Armenia, Dr.ssa N. Casagrande, Dr.ssa R. Colladel, Dr.ssa L. Del Bel Belluz, Dr.ssa S. Lovisa, Dr.ssa EM Parasido, Dr.ssa A. Paulitti, Dr.ssa I. Segatto
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 e approcci traslazionali:** 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 e applicazioni innovative:** valutazione dell'applicabilità di approcci tecnologici che misurano vari aspetti del comportamento biologico delle cellule neoplastiche, inclusi approcci di genomica funzionale, con lo scopo di utilizzare le informazioni ricavate in senso prognostico o predittivo o terapeutico.

Generazione di modelli murini transgenici (Dr.R. Doliana)

EMILIN1 è una proteina della ECM da noi isolata e caratterizzata negli ultimi anni. I modelli transgenici di seguito descritti sono stati progettati per lo studio in vivo dell'interazione di EMILIN1 con l'integrina alfa4 beta1 in meccanismi messi in luce nei nostri laboratori riguardanti la funzionalità del sistema linfatico e l'omeostasi del processo rigenerativo della cute. Diverse linee transgeniche generate con costrutti recanti vari promotori fusi al cDNA di EMILINA1 mutata esprimono l'RNA messaggero specifico che non risulta però essere tradotto in quantità significative della proteina in studio, probabilmente per assenza di qualche sequenza regolatoria presente a livello intronico. Per verificare questa possibilità è stato quindi generato e transgenizzato un costrutto complesso contenente a valle del cDNA l'intero gene della proteina in esame. Attualmente è in corso la selezione dei founders per questo nuovo costrutto. Come approccio alternativo la mutazione in studio può essere inserita nell'assetto genico naturale utilizzando la tecnologia del knock-in genico, sviluppata recentemente nel nostro laboratorio. Attualmente è in corso uno screening estensivo di cloni ES trasfettati per individuare gli eventi di ricombinazione omologa.

MODELLI TUMORALI OVARICI: studi recenti individuano l'epitelio dell'ovidotto a livello fimbriale quale sede primaria di origine dei tumori ovarici di tipo sieroso ad alto grado, ipotizzando una fase iniziale caratterizzata da espansione di gruppi di cellule secretorie (SCOUT) con signature per bcl2 che si evolve in gruppi di cellule con significativo accumulo di p53 mutata. Queste strutture sono osservabili anche in soggetti sani. Tramite immunostochimica abbiamo iniziato la caratterizzazione dell'espressione di bcl2 p53 nella fimbria murina per verificare se anche in tale specie vi sia la presenza di tali strutture, e quindi possa essere un modello ideale per isolare geni espressi specificamente nell'epitelio ovarico quali "tool" per la generazione di modelli transgenici. I primi soggetti analizzati non sembrano mostrare strutture omologabili a quelle fimbria umana, ma il campione va allargato ed esteso a soggetti in età più avanzata.

Studio del ruolo di componenti del microambiente nella regolazione della crescita tumorale (Dr. M. Mongiat)

Ruolo di EMILIN2 nella regolazione della crescita tumorale. EMILIN2 gioca un ruolo contrastante nella regolazione della crescita tumorale. Da una parte stimola l'apoptosi delle cellule tumorali e inibisce il Wnt signaling e dall'altra aumenta la formazione di vasi sanguigni. EMILIN2 è in grado di sequestrare alcuni ligandi quali Wnt1 e Wnt2 e aumenta la fosforilazione e degradazione di β -catenin con inibizione dell'espressione di proteine che regolano la proliferazione cellulare quali c-Myc e la ciclina D1. Per queste indagini ci siamo avvalsi anche di un modello di colon carcinogenesi effettuato su topi C57/BL6 wild type e EMILIN2^{-/-} e verificato che l'assenza della proteina porta ad un aumento delle lesioni tumorali; gli adenomi tubulari dei topi EMILIN2^{-/-} sono in stadio più avanzato e con una densità vascolare meno pronunciata. Tramite l'utilizzo della linea tumorale MDA-MB-231 ingegnerizzata ad iper-esprimere Wnt1 e/o EMILIN2 ed iniettata nella mammella di topi nudi, abbiamo inoltre dimostrato come EMILIN2 influenzi negativamente anche la crescita dei tumori della mammella. Infine abbiamo delucidato i meccanismi molecolari che regolano l'influenza di EMILIN2 nell'angiogenesi regolando l'espressione di IL8, un importante regolatore della crescita dei vasi sanguigni.

Ruolo di Multimerin2 (MMRN2), nell'angiogenesi tumorale. MULTIMERIN2 svolge un ruolo inibitorio nella formazione dei vasi tramite il sequestro del VEGF-A. MULTIMERIN2 inducendo una redistribuzione di VEGFR2, il recettore per il VEGF-A, sulla membrana delle cellule endoteliali, costituisce un ulteriore livello di regolazione del VEGFR2 signaling. L'analisi delle retine di topi wild type e MULTIMERIN2^{-/-} ci ha permesso di verificare nei topi KO una diminuita vascolarizzazione. Infine, la proteina regola l'extravasazione delle cellule tumorali durante il processo metastatico.

Controllo della proliferazione e motilità cellulare in vitro ed in vivo (Dr.ssa B. Belletti)

Il nostro lavoro di ricerca è incentrato sul ruolo di due proteine, p27kip1 e stathmin, durante la progressione tumorale e nella formazione di metastasi. Queste proteine interagiscono tra loro e sono coinvolte in molteplici meccanismi importanti nel processo di trasformazione cellulare e di tumorigenesi. I nostri studi hanno notevolmente contribuito a chiarire determinati aspetti. In particolare, abbiamo caratterizzato la funzione svolta dall'interazione citoplasmatica tra p27kip1 e stathmin nella regolazione della morfologia cellulare, della motilità e anche della capacità di invadere, pertanto conferendo un fenotipo più metastatico alle cellule tumorali che presentano un alterato rapporto tra le due proteine (bassi livelli di p27kip1 e alti di stathmin). I modelli murini geneticamente modificati da noi utilizzati (p27KO, Stathmin KO, p27/stathmin DKO) ci hanno permesso di verificare che il rapporto tra le due proteine regola anche la proliferazione delle cellule in vivo. I nostri studi hanno evidenziato come un'alterata attivazione del ricircolo vescicolare di Ras e, conseguentemente, della via delle MAPK è alla base dell'alterata proliferazione delle cellule nei topi p27KO. Ciò comporta non solo un'alterata crescita dell'animale adulto, ma anche una propensione a sviluppare tumori. Ciò che è di fondamentale importanza e che ha delle implicazioni cliniche molto rilevanti è il fatto che l'alterazione di tali meccanismi in assenza di p27 viene per buona parte compensata dalla contemporanea ablazione in vivo di stathmin, a sostegno dei dati da noi precedentemente raccolti in vitro. La possibile ricaduta traslazionale di tali risultati e l'utilizzo di p27 e/o stathmin come target terapeutici, sono aspetti attualmente sotto esame nei nostri laboratori.

Terapia genica utilizzando vettori virali (Dr.G. Baldassarre)

Tecniche di genomica funzionale accoppiate alla efficiente trasduzione virale permettono di verificare il ruolo funzionale di qualsiasi gene in cellule normali e tumorali. Utilizzando questo approccio e la tecnica del silenziamento genico abbiamo identificato mediante screening funzionali le proteine stathmin, DNA-PK, CDK6 CDK16 e CDK17 come possibili geni coinvolti nella resistenza ai composti del platino. Questi studi ci hanno permesso di identificare 1) nuovi marcatori predittivi di sensibilità al carboplatino nei tumori dell'ovaio (Manoscritto sottomesso per la pubblicazione) e 2) nuovi schemi terapeutici per migliorare l'efficacia del carboplatino in cellule in vitro.

Studi sono in corso per esplorare i meccanismi molecolari alla base dell'attività delle suddette proteine e la loro rilevanza nei tumori primari, nonché la trasferibilità delle nostre osservazioni nella pratica clinica.

Studio del ruolo del microambiente nella progressione tumorale (Dr.ssa P. Spessotto)

L'obiettivo principale dei nostri studi è chiarire il ruolo di EMILIN1, glicoproteina della matrice extracellulare (ECM), nel contesto dello sviluppo tumorale, della linfangiogenesi nel microambiente tumorale e nella disseminazione per via linfatica. EMILIN1 svolge un ruolo importante nell'omeostasi cutanea, dipendente dall'interazione con l'integrina $\alpha 4\beta 1$ o $\alpha 9\beta 1$ che permette la regolazione dei livelli di PTEN e di pERK (Danussi et al., J Cell Biol. 2011 Oct 3;195(1):131-45). Utilizzando un protocollo di "skin carcinogenesis" abbiamo inoltre dimostrato che EMILIN1 ha un ruolo regolatorio nella crescita tumorale, nella formazione dei vasi linfatici tumorali così pure nella disseminazione metastatica per via linfatica (manoscritto in revisione). I dati consentono di riconoscere l'importanza della presenza di EMILIN1 nel microambiente nel determinare il fenotipo tumorale. Nella progettualità in corso si valuterà il ruolo dell'integrità della proteina che potrebbe essere compromessa dall'azione di enzimi proteolitici rilasciati in un contesto infiammatorio e patologico. Abbiamo in questo senso ottenuto importanti risultati dovuti all'azione rimodellante della ECM nel senso di favorire l'ambiente tumorale e metastatico in un modello di metastasi ossea da carcinoma mammario (Pivetta et al., Breast Cancer Res. 2011 Oct 27;13(5):R105).

Il microambiente tumorale: ricerca di nuovi target terapeutici (Dr.ssa D. Aldinucci)***Ruolo delle Mesenchymal Stem cells (MSC) nel linfoma di Hodgkin e nel tumore della prostata***

Le MSC sono coinvolte nella progressione tumorale, l'immunosoppressione e l'angiogenesi. Studi condotti in collaborazione con l'Istituto "Pascale" di Napoli hanno dimostrato che l'ingaggio dell'EGFR sulle MSC induce il rilascio di molecole pro-angiogenesi (*J Cell Physiol.* 226:2131-8, 2011). **Tumore prostata** E' presente un cross-talk mediato da EGF/EGFR fra le cellule tumorali del carcinoma prostatico e le MSCs. Le cellule tumorali aumentano la migrazione delle MSCs che a loro volta ne aumentano la crescita, la migrazione ed inducono drug-resistance, suggerendo che inibitori di EGFR potrebbero ostacolare le interazioni con il microambiente tumorale e che le MSCs, reclutate dalle cellule tumorali, potrebbero essere utilizzate per la "drug delivery". **Linfoma Hodgkin** I nostri studi stanno dimostrando che le MSCs sono coinvolte nella proliferazione, drug resistance e formazione del microambiente, sono reclutate dalle cellule tumorali e rappresentano un nuovo modello di studio per l'attività dei farmaci antitumorali.

IRF4 IRF4 è un fattore di trascrizione iper-espresso nel linfoma di Hodgkin. Nel mieloma multiplo (MM) IRF4 è considerato un nuovo target terapeutico e la sua espressione è legata al fenomeno dello stroma-mediated drug resistance. Studi condotti in collaborazione con la S.O.C. di Anatomia Patologica hanno dimostrato il coinvolgimento di IRF4 nella proliferazione e nella formazione del microambiente (*Br J Haematol.* 148:115-82, 2010) (*Br J Haematol.* 152:182-90, 2011). Studi in corso stanno evidenziando che IRF4 rappresenta un target per bortezomib e suggeriscono che la sua scarsa attività in vivo, usato come singolo agente, potrebbe essere attribuita ai cancer associated fibroblasts (CAF) ed ai linfociti T CD40L-positivi del microambiente (*Leuk Lymphoma.*,53:195-201, 2012, epub 2011).

Valutazione preclinica di nuove molecole con attività antitumorale**(Dr.ssa D. Aldinucci).**

Lipoplatin. Il cisplatino liposomiale (*lipoplatin*) è caratterizzato da una minore tossicità rispetto al cisplatino e dalla capacità di concentrarsi principalmente nel tumore primario e nelle metastasi. I nostri studi hanno dimostrato l'attività antitumorale del lipoplatin sia "in vitro" che "in vivo" (tumori xenografici) in linee cellulari di tumore dell'ovaio sia sensibili che resistenti al cisplatino, suggerendone un possibile uso clinico. Studi successivi, allo scopo di trovare alternative terapeutiche in presenza di resistenza al cisplatino ne valuteranno l'attività in altri modelli sperimentali.

Gold complexes. I derivati ditiocarbammici dell'Au(III) sono analoghi del cisplatino, possiedono una notevole attività antitumorale sia in vivo che in vitro e una bassa nefrotossicità (*Anticancer Agents Med Chem.* 10:283-92, 2010). Abbiamo dimostrato l'attività antitumorale nel tumore della prostata, sia in "vitro" che "in vivo" (*Int J Cancer,* 128:206-15, 2011). Successivamente è stata valutata l'attività antitumorale di nuovi derivati ditiocarbammici dell'Au(III) legati a di- e tripeptidi che dovrebbero fungere da "transporter", sintetizzati presso l'Istituto di Chimica dell'Università di Padova (Prof.ssa D. Fregona) ed oggetto di brevetto internazionale a cui ha partecipato anche il nostro Istituto. Il meccanismo d'azione e l'attività in "vivo" dei due composti risultati più attivi è stato studiato nel tumore della prostata, dell'ovaio e nel linfoma Hodgkin.

From bench to bedside e viceversa (Dr.G. Baldassarre)

E' noto che i meccanismi di riparo delle ferite possono stimolare la crescita delle cellule tumorali in vitro ed in vivo. Meno chiaro è come sia possibile prevenire questi effetti che nel tumore mammario sono alla base delle recidive locali che nel 90% dei casi avvengono a livello della ferita chirurgica. Abbiamo in passato dimostrato che la radioterapia intraoperatoria (IORT), altera il microambiente peritumorale e questo contribuisce alla sua capacità

di prevenire l'insorgenza delle recidive locali. Studiando i meccanismi molecolari abbiamo identificato diverse pathways intracellulari coinvolte nella formazione delle recidive: la modulazione di alcuni specifici miRNA e l'inattivazione della kinasi p70 e del fattore di trascrizione STAT3. Studi in vitro ed in vivo in modelli murini di recidiva locale da Ca mammario sono in corso per valutare se i dati ottenuti possano essere trasferiti in clinica per un miglior controllo delle recidive locali nelle donne operate per carcinoma mammario precoce.

Pubblicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa

- Cattaruzza L, Fregona D, Mongiat M, Ronconi L, Fassina A, Colombatti A, Aldinucci D. Antitumor activity of gold(III)-dithiocarbamate derivatives on prostate cancer cells and xenografts. *Int J Cancer*. 2011, 128:206-15
- Pivetta E, Scapolan M, Wassermann B, Steffan A, Colombatti A, Spessotto P. Blood-derived human osteoclast resorption activity is impaired by hyaluronan-CD44 engagement via a p38-dependent mechanism. *J Cell Physiol*. 2011 226:769-779.
- Monica Schiappacassi*, Sara Lovisa*, Linda Fabris, Francesca Lovat, Alfonso Colombatti, Barbara Belletti, and Gustavo Baldassarre. Role of T198 modification in the regulation of p27Kip1 protein stability and function *PLoS One*. 2011 Mar 14;6(3):e17673.
- Danussi C, Petrucco A, Wassermann B, Pivetta E, Modica TM, Belluz Ldel B, Colombatti A, Spessotto P. EMILIN1- α 4/ α 9 integrin interaction inhibits dermal fibroblast and keratinocyte proliferation. *J Cell Biol*. 2011, 195:131-45.
- Lorenzon E, Colladel R, Andreuzzi E, Marastoni S, Todaro F, Schiappacassi M, Ligresti G, Colombatti A, Mongiat M. MULTIMERIN2 impairs tumor angiogenesis and growth by interfering with VEGF-A/VEGFR2 pathway. *Oncogene*. 2011 Oct 24 doi: 10.1038/onc.2011.487.

Epidemiologia e Biostatistica

Personale clinico-scientifico



Direttore:

Dr. D. Serraino

Dirigenti biologi e statistici: Dr. E. Bidoli, Dr. L. Dal Maso,
Dr. J. Polesel

Contrattisti:

Dr.ssa A. Zucchetto

Borsisti:

Dr. M. Lise

Collaboratore Amministrativo Dr.ssa S. Birri

Collaboratore Medico: Dr.ssa E. De Santis

Collaboratore Biologo: Dr.ssa O. Forgiarini

Articolazioni e funzioni clinico-scientifiche

La ricerca finalizzata alla prevenzione, la registrazione del cancro nella popolazione del Friuli Venezia Giulia (FVG), ed il supporto epidemiologico alla ricerca clinica in oncologia rappresentano le funzioni generali della S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica, in cui è inserita la S.O.S. Epidemiologia Clinica e Valutativa. L'attività scientifica, svolta attraverso la conduzione di studi eziologici, descrittivi e di epidemiologia clinica, fa parte delle linee di ricerca corrente 2, 3 e 5.

TECNOLOGIE/APPARECCHIATURE POSSEDUTE

- Server per la gestione interna di una rete di 19 PC Desktop;
- Software per collegamento a INSIEL per la gestione del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia;
- Software dedicati all'analisi statistica: SAS, STATA.

Attività scientifica svolta

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

(Dr. R. Talamini, J.Polesel, E. Bidoli).

La S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica organizza, da molti anni studi collaborativi con centri di ricerca biomedica del Friuli Venezia Giulia e di altre regioni italiane. Attraverso studi di tipo caso-controllo le nostre ricerche intendono: i) quantificare il ruolo di varie esposizioni sul rischio di sviluppare tumori e, ii) offrire informazioni utili, anche a livello locale, per la prevenzione primaria dei tumori.

Nel 2011, l'associazione tra fumo di tabacco, consumo di bevande alcoliche e rischio di carcinoma del rinofaringe è stata studiata nelle Province di Pordenone, Napoli e Catania. Attraverso studi caso-controllo, sono stati arruolati 150 pazienti (casi) di età mediana 52 anni con diagnosi di carcinoma primitivo del rinofaringe e 450 controlli (pazienti non neo-

plastici, di età mediana 52 anni). Lo studio ha evidenziato, nel complesso, una associazione non statisticamente significativa tra carcinoma del rinofaringe e fumo di tabacco (Odds Ratio – OR – per i fumatori *versus* non fumatori = 1,5; 95% intervallo di confidenza – IC: 0,9-2,6). Per i carcinomi differenziati del rinofaringe, invece, il rischio aumentava significativamente all'aumentare del numero di sigarette fumate (OR per ≥ 15 sig./die = 5,4; 95% IC:1,3-21,8) e per la durata del fumo (OR per ≥ 32 anni = 4,5; 95% IC:1,1-18,0). Sebbene il consumo di bevande alcoliche non fosse, per se, significativamente associato con il rischio di carcinoma del rinofaringe, la combinazione di fumo di tabacco e consumo di alcol è risultata responsabile del 57% dei carcinomi differenziati del rinofaringe e del 14% dei carcinomi indifferenziati.

La suscettibilità genetica alla recidiva in pazienti con tumore delle alte vie aero-digestive superiori (VADS) è stata oggetto di indagine in collaborazione con il Laboratorio Sistemi di Controllo, Invasione e Crescita della S.O.C Oncologia Sperimentale 2, IRCCS CRO. L'analisi del materiale biotico di 44 pazienti con tumore delle VADS sottoposti a chirurgia radicale ha permesso di valutare l'espressione di 734 micro-RNA (miRNA). Nei 2 anni successivi al trattamento, 11/44 pazienti hanno avuto una recidiva permettendo di evidenziare 12 miRNA potenzialmente associati al rischio di recidiva. Tra questi, un miRNA è risultato iper-espresso nei soggetti recidivati, mentre gli altri 11 sono risultati ipo-espressi.

La relazione tra esposizioni ambientali e rischio neoplastico è stata, nel 2011, oggetto di studio in diversi comuni del Friuli Venezia Giulia che ospitano cementifici o acciaierie. Eccessi statisticamente significativi di tumore al polmone sono stati osservati per le popolazioni residenti in prossimità di cementifici negli uomini di età 35-64 anni ma non nelle donne e nelle altre fasce di età. L'analisi ha quindi mostrato una discrepanza nei tassi di incidenza dei tumori tra i due sessi, indicando il bisogno di un monitoraggio continuo dell'esposizione ad inquinanti ambientali. Un monitoraggio locale, sia del livello degli inquinanti aero diffusi che della frequenza dei tumori, che necessita di una rivalutazione periodica.

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

(Dr. L. Dal Maso)

Nel corso del 2011 è stato effettuato un approfondimento dei risultati pubblicati nel Rapporto 2010 dell'Associazione dei Registri Tumori Italiani (AIRTUM) che aveva stimato il numero di persone viventi dopo diagnosi di tumore (2.244.000, il 4% degli italiani). L'obiettivo era valutare le differenze geografiche emerse tra le regioni italiane.

Il numero di persone viventi dopo diagnosi di malattia neoplastica (i.e., casi prevalenti), a cinque anni dalla diagnosi, per tutte le sedi, era di 1890 ogni 100.000 uomini e di 1691 ogni 100.000 donne. Valori più elevati sono emersi nel Nordovest (+13% per i maschi, +11% nelle femmine) e nel Nordest (+6% in entrambi i sessi), che nel Sud (-33% per i maschi e -32% per le femmine). Circa un terzo di queste differenze era attribuibile alla differenza di età, mentre il fattore più importante era rappresentato dalle differenze di incidenza (per il Sud la differenza con il pool è del -18%, per il Nordovest +6% nei maschi e +4% nelle femmine). Livelli diversi di sopravvivenza relativa influivano poco sulle differenze di prevalenza tra le diverse aree.

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

(Dr. D. Serraino).

Attraverso uno studio di coorte è stato stimato il rischio di tumori in 7217 persone (64,2% di sesso maschile) sottoposte, tra il 1997 e il 2007 a trapianto di rene in 15 centri trapianto Italiani. La ricerca intendeva quantificare l'eccesso di rischio attribuibile alla immunosoppressione legata alla terapia anti-rigetto e identificare fattori di rischio (personali e/o legati al trapianto) per l'insorgenza di tumori dopo il trapianto. Tra le 395 nuove neoplasie

diagnosticate, le sedi più frequenti erano il sarcoma di Kaposi (SK, 72 casi), i linfomi non-Hodgkin (LNH, 40 casi), i carcinomi del polmone, del rene e della prostata (36 casi per ciascuna sede). Nei confronti della popolazione generale, i trapiantati di rene presentavano un rischio 1,7 volte più elevato, rischio particolarmente elevato per il SK (135 volte), per il carcinoma del labbro (9,4), il carcinoma del rene (4,9), per i LNH (4,5), e per il mesotelioma pleurico (4,2). I trapiantati trattati con gli inibitori mTOR presentavano una diminuzione del rischio di circa il 30% per tutti i tumori (IC 95%: 0,4-0,7) e una diminuzione del 50% del rischio di SK.

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

(Dr. D. Serraino, Dr.ssa S. Birri).

Alla S.O.C Epidemiologia e Biostatistica è affidata la direzione e la gestione del Registro Tumori di popolazione nel Friuli Venezia Giulia (FVG), una base informativa completa, accurata e accreditata a livello nazionale ed internazionale per il monitoraggio delle malattie neoplastiche. Nel 2011 è stata completata l'analisi dei 500 casi di tumori infantili registrati in FVG dal 1995 al 2007 (in media, ogni anno, 25 casi tra i bambini di 0-13 anni e 14 tra gli adolescenti 14-19 anni di età). Si è quindi stimato che l'incidenza media dei tumori infantili in FVG si attesti intorno ai 210 nuovi casi l'anno per milione di bambini e adolescenti – una stima in linea con il dato nazionale. I tassi di incidenza sono risultati più alti nei primi anni di vita (mediamente 244,3 casi per milione di bambini all'anno), per poi decrescere tra i 5 e 9 anni (133,0) e risalire tra i 10 e 14 anni (162,8) e tra i 15 e i 19 anni (276,9). Le forme tumorali diagnosticate più frequentemente erano le leucemie (24,2% dei casi, di cui il 19,8% di leucemia linfatica acuta) e i linfomi (24,2% dei casi, di cui il 12,2% linfomi di Hodgkin, 7,8% linfomi non-Hodgkin), seguite dai tumori del sistema nervoso centrale (11,0%).

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

(Dr.ssa A. Zucchetto)

Questa ricerca valuta il rischio neoplastico e la mortalità per tutti i tumori in persone diagnosticate con AIDS in Italia, rispetto alla popolazione generale.

L'analisi dei certificati di morte delle persone con AIDS, iniziata nel 2010, è proseguita nel corso del 2011 e i risultati ottenuti hanno confermato che, nell'era delle HAART, le persone con AIDS presentano un rischio di morte per tumore superiore di circa 8 volte rispetto a quella della popolazione generale. In particolare, tale eccesso si riscontra per alcuni tumori legati a particolari esposizioni virali (es. virus epatici e tumore del fegato), e stili di vita (es. fumo e tumore del polmone).

Risultati più rilevanti

- Aumento di circa 5 volte del rischio di carcinoma differenziato del rinofaringe per i fumatori di 15 o più sigarette/die verso i non fumatori, e per coloro che fumavano da più di 30 anni. Si è stimato che la combinazione di fumo di tabacco e consumo di alcol è responsabile del 57% dei carcinomi differenziati del rinofaringe e del 14% dei carcinomi indifferenziati.
- Le persone immunodepresse dopo trapianto di rene presentavano un rischio cumulativo di 1,7 volte più elevato della popolazione generale di pari età e sesso di sviluppare un tumore. L'aumento di rischio era particolarmente elevato per i tumori a eziologia virale, quali il sarcoma di Kaposi (KSHV, aumento di 135 volte), il carcinoma del labbro (HPV, 9,4), e i LNH (EBV, 4,5). I trapiantati trattati con gli inibitori mTOR presentavano una diminuzione del rischio di circa il 45% per tutti i tumori.

Progettualità interna

Nel 2012, la S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica intende ampliare la propria area di indagine sull'eziologia dei tumori alla ricerca genetica ed ai temi ambientali. Inoltre, saranno sviluppate conoscenze ad hoc sulle metodiche di comunicazione dei risultati della ricerca scientifica, sia verso l'opinione pubblica, i media e gli amministratori.

Relativamente all'attività di registrazione dei tumori, continuerà la raccolta dati (iniziata negli ultimi mesi del 2011) per il biennio d'incidenza 2008-2009.

Contributo della S.O.C. per il 2012 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 e potenzialmente utile alle ricerche riconducibili alla linea 5.

Publicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa

- Birri S, Bidoli E, Zucchetto A, Dal Maso L, Zanier L, Serraino D (2011) I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza: aggiornamento al 2007. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia -- CRO Aviano: Udine
- Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, Cirilli C, Zanetti R, Vercelli M, Ferretti S, Stracci F, De Lisi V, Busco S, Tagliabue G, Budroni M, Tumino R, Giacomini A, Franceschi S, for AIRT (2011) Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 22 957-963
- Polesel J, Talamini R, Negri E, Barzan L, Montella M, Libra M, Vaccher E, Franchin G, Franceschi S, La Vecchia C, Serraino D (2011) Tobacco smoking, alcohol drinking, and the risk of nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Oral Oncol* 47 (6): 541-545
- IMPACT Working Group, Serraino D, Dal Maso L, De Dottori M, De Paoli A, Zucchetto A, Forgiarini O, De Santis E, Zanier L, members of the IMPACT WG (2011) Epidemiological changes in breast tumours in Italy: the IMPACT study on mammographic screening programmes. *Pathologica* 103 290-293
- Lucenteforte E, Zucchetto A, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Serraino D, Franceschi S, Lipworth L, La Vecchia C (2011) Reproductive and hormonal factors and pancreatic cancer risk in women. *Pancreas* 40 (3): 460-463

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 presso l'IRCCS CRO di Aviano e nei centri di ricerca nazionali ed internazionali collegati.

Attività clinico scientifica svolta

I principali risultati ottenuti nel 2011 derivano da uno studio retrospettivo sul tumore del retto localmente avanzato (TRLA), indagine coordinata dalle S.O.C Radioterapia Oncologica e Oncologia Chirurgia dell'IRCCS CRO. Il trattamento standard per i pazienti con TRLA è la chemio-radioterapia neoadiuvante (CRTN), seguita dalla chirurgia radicale. Recenti studi clinici hanno evidenziato che i pazienti con una risposta completa patologica (RCpy = assenza di residui di cellule tumorali nella sede del tumore primitivo), dopo CRTN, hanno una prognosi più favorevole, suggerendo la possibilità di un intervento chirurgico successivo meno invasivo. In base a questo razionale abbiamo analizzato i risultati clinici a lungo termine di 139 pazienti (93 maschi e 46 femmine, età mediana 62 anni) con diagnosi di TRLA e stadio cT3N0-1M0, trattati tra il 1996 e il 2008 con CRTN.

Risultati più rilevanti

Dopo una mediana di follow-up di 55,4 mesi, 42 dei 139 pazienti (30,2%) avevano avuto una risposta completa patologica (con-RCpy). La "*disease-specific survival*" a 5 anni era del 95,8% nei pazienti con-RCpy, e del 78,0% nei pazienti senza-RCpy (p=0.004). Allo stesso modo, la "*disease-free survival*" era del 90,1% e del 64,0%, rispettivamente nei pazienti con-RCpy e senza-RCpy (p=0.004). Nei pazienti sottoposti a chirurgia di escissione locale, la "*disease-free survival*" a 5 anni era del 100% nei pazienti con-RCpy e del 65,5% nei pazienti senza-RCpy (p=0.024). La "*local recurrence-free survival*" è risultata, rispettivamente del 92,0% e del 66,7% (p=0,047). In conclusione, considerando le limitazioni metodologiche di uno studio retrospettivo, i risultati confermano l'effetto favorevole della CRTN nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato e con-CRyp.

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 2012 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 in alcune linee di ricerca rappresenteranno il principale contributo di questa S.O.S alle attività clinico scientifiche istituzionali.

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 E. Marangon, Dr.ssa P. Biason,
Dr.ssa L. Caggiari, Dr.ssa M. De Zorzi,
Dr.ssa O. Repetto

Borsisti:

Dr.ssa E. De Mattia, Dr. M. Visentin,
Dr.ssa S. Boffo, Dr.ssa S. Bisetto,
Dr.ssa C. Elia, Dr.ssa M. Garziera, Dr.ssa
C. Zanusso, Dr.ssa A. Antonini Canterin

Personale a progetto:

Personale laureato contrattista (Linea attiva di ricerca Corrente):

Dr. Flavio Rizzolio, Dr. Matteo
Castronovo

Attività clinico-scientifica e tecnologie

L'attività di ricerca si sviluppa sia in ambito preclinico sia clinico in un'ottica di ricerca traslazionale volta all'individuazione e validazione di biomarcatori di risposta e tossicità alle terapie farmacologiche nel paziente oncologico. Sono di rilievo gli studi di farmaco/radio/immuno genomica, studi clinici di fase I-II-III con il supporto farmacocinetico, molecolare, proteomico e metabolomico. Inoltre, nel 2011 è stata avviata una linea di ricerca sulla Nano-medicina con lo scopo di sviluppare nanoparticelle per il rilascio mirato del farmaco, nanodispositivi diagnostici per la ricerca di biomarcatori e nanodispositivi per misurare in tempo reale i farmaci nel paziente (Point of Care).

L'attività di ricerca della S.O.C di Farmacologia Sperimentale e Clinica vede l'attivo coinvolgimento di altre S.O.C del CRO, Organismi Nazionali ed Internazionali (Temple University di Chicago, lo SHRO di Filadelfia e l'Istituto "A. Einstein" di New York). La S.O.C è inserita nel network del centro di eccellenza biomedicina molecolare regionale (CBM) come core facility di bionalitica e proteomica. Nel 2011 la S.O.C ha sviluppato un importante network sulla Nanomedicina che vede il coinvolgimento di più di 100 ricercatori con competenze diversificate (medici, biologi, fisici, ingegneri). L'attività è finanziata da grants Europei e Nazionali.

L'attività di ricerca 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, di analisi biochimiche/farmacocinetiche, espressione proteica e di metodi d'indagine nonotecnologici quali l'AFM e biosensori meccanici. La S.O.C dispone di uno stabulario per le indagini sull'animale.

La S.O.C fa parte del Gruppo Clinical Trials del CRO volto allo sviluppo della sperimenta-

zione clinica con particolare riguardo agli studi di fase I svolgendo attività di progettazione e supporto biomolecolare e farmacocinetico di trials clinici mono e multi-centrici. Nell'ambito dello sviluppo tecnologico industriale, la S.O.C ha creato la spin-off Pharmadiagen. È in fase di attuazione la core facility di Proteomica.

Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo

Studi clinici

- Carcinoma Coloretale (collaborazione con Università di Chicago)
Studio di fase I guidato dal genotipo dell'irinotecano in combinazione con 5-fluorouracile/leucovorina (FOLFIRI) e bevacizumab in pazienti con carcinoma del colon-retto volto alla definizione del dosaggio di irinotecano (regime FOLFIRI) in associazione a bevacizumab sulla base del polimorfismo UGT1A1*28.
- Carcinoma Ovarico (collaborazione con Università di Chicago)
Studio di fase I guidato dal genotipo per il paclitaxel settimanale in pazienti affette da tumore ovarico volto a definire la MTD di paclitaxel sulla base del polimorfismo ABCB1-2677G>T/A. I pazienti arruolati nei 2 diversi studi in esame erano rispettivamente di 32 e 12.
Per entrambi gli studi, è previsto lo stoccaggio dei campioni plasmatici per le analisi farmacocinetiche, proteomiche e metabolomiche.
- Pazienti con infezione cronica da HCV e crioglobulinemia mista.
È stata valutata l'efficacia a lungo termine (>3 anni) della combinazione di PEG-interferon più ribavirina, con o senza aggiunta di rituximab. A parità di tollerabilità nei due trattamenti, la combinazione con rituximab è la più efficace: i) CR 12/22 vs 5/15; ii) mantenimento della policlonalità B cellulare a 3 anni in 10/12 vs 2/5 pts; iii) crioproteins presenti in 5/22 vs 5/15 in assenza di RNA virale (Dammacco, Blood. 2010).

Biomarcatori prognostici e predittivi farmaco/radio e immunogenetici

- Carcinoma coloretale
 - ✓ In uno studio multicentrico di 144 pazienti in terapia adiuvante con il regime FOLFOX, è emerso un importante ruolo predittivo di neurotossicità di alcuni polimorfismi nei geni ABCC1 e ABCC2 associati al trasporto intra-cellulare dei farmaci. In 250 pazienti in terapia di prima linea con il regime FOLFIRI è stato confermato l'impatto clinico sul tempo alla progressione tumorale (TTP) e sopravvivenza (OS) delle varianti legate alla reazione di glucuronazione (UGT1As) e sono stati definiti nuovi marcatori genici legati al trasporto del farmaco (ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG2, SLCO1B1).
 - ✓ Nel tumore del retto localmente avanzato trattato con radio-chemioterapia pre-operatoria sono stati raccolti 183 pazienti nell'ambito dello studio multicentrico di fase III INTERACT-LEADER allo scopo di validare i dati ottenuti su una casistica retrospettiva (*Pharmacogeneomics J*, 2011). Inoltre è in corso di analisi lo studio di 144 polimorfismi in geni della micro-RNA machinery per valutare la risposta al trattamento neo-adiuvante.
 - ✓ È in corso di sottomissione per la pubblicazione, uno studio di 218 pazienti in terapia di prima linea con il regime FOLFIRI, dove si evidenziano dei marcatori predittivi ed indipendenti (recettori-ligandi KIR-HLA dell'ospite) utili nella stratificazione dei pazienti che meglio beneficiano della terapia. I recettori KIR-NK quali target di potenziale utilità clinica sono stati oggetto di ricerca bibliografica applicativa (*Recent Pat DNA Gene Seq*. 2011).
- Carcinoma della mammella
Si è concluso l'arruolamento multicentrico di 392 pazienti per le analisi farmaco

genetiche e 50 pazienti per le analisi farmacocinetiche.

- **Carcinoma dell'ovaio**
In collaborazione con la S.O.C. di Chirurgia Oncologica Ginecologica del CRO sono state arruolate 800 pazienti e sono in corso le analisi genetiche. E' stata evidenziata una significativa associazione tra alcuni polimorfismi del gene Timidilato Sintasi (TYMS) e la sopravvivenza globale.
- **Carcinoma gastrico**
È stata individuata una nuova mutazione germinale nel gene dell'E-caderina in un soggetto con CG sporadico di tipo misto. Sono stati identificati i pattern immunogenetici KIR/HLA in soggetti con celiachia verso soggetti con celiachia complicate da situazioni considerate preneoplastiche (celiachia refrattaria) o francamente neoplastiche (*Int J Biol Markers. 2011*).
- **Osteosarcoma**
In collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, è terminato lo studio sui polimorfismi dei geni del riparo del DNA potenzialmente correlati con l'attività del cisplatino (*Pharmacogenomics J, 2011*).
- **Paziente oncologico anziano**
In collaborazione con lo IOV di Padova e con il Servizio di Geriatria Oncologica del CRO, è stato individuato un marcatore genetico, il MTHFR-1298C>A, implicato nella predisposizione allo sviluppo di cancro del colon-retto in funzione dell'età e del genere dei pazienti.

Biomarcatori proteomici e metabolomici

- **Carcinoma dell'ovaio**
Sono stati definiti i patterns di proteomi serici predittivi di risposta e tossicità in pazienti in terapia con paclitaxel.
- **Carcinoma della mammella in pazienti geriatrici**
In collaborazione con il Servizio di Geriatria Oncologica del CRO si è iniziato lo studio metabolomico sul plasma mediante tecnica di targeted LC-MS/MS per la ricerca di biomarcatori "fragilità". Le indagini hanno evidenziato alterazioni significative nei metaboliti degli aminoacidi e dei fosfolipidi nei pazienti classificati frail.
- **Carcinoma Gastrico**
Sono stati analizzati in proteomica differenziale il pattern di espressione di isolati batterici di *Helicobacter Pylori* proveniente da pazienti con ulcera duodenale e con carcinoma gastrico. Sono state evidenziate proteine implicate nella risposta al danno ossidativo e nella replicazione/traduzione cellulare di possibile significato eziopatogenetico nell'evoluzione neoplastica.
- **In collaborazione con il Dr. I. David Goldman dell'Istituto "A.Einstein" di New York, il OATP2B1 (Organic Anion Transporter Polypeptides 2B1) è stato identificato e caratterizzato come nuovo trasportatore di antifolici, con particolare attività a pH acido. L'espressione di OATP2B1 nei nostri modelli cellulari modifica sensibilmente l'impatto tossico degli antifolici, aumentando l'efficacia d'azione di 2-5 volte (a seconda dell'antifolico testato).**

Sviluppo di nuove metodologie bioanalitiche

- **Pharmadiagen, il Polo tecnologico di Pordenone e due importanti Industrie Nazionali stanno ottimizzando kit diagnostici di farmacogenetica/omica. La spin-off è già sul mercato con kits per i medici oncologi per la personalizzazione della terapia.**
- **Sono in fase di sviluppo e attuazione delle metodiche di proteomica differenziale per mezzo della spettrometria di massa MALDI-TOF atte a potenziare il servizio offerto dalla Core Facility.**

- Sono state sviluppate e validate metodiche innovative LC-MS/MS per la quantificazione del farmaco irinotecano e dei suoi principali metaboliti SN-38, SN-38G, APC ed NPC. (*Clin Chim Acta*. 2011).
- Si è proseguito con la caratterizzazione di soggetti con infezione cronica da HCV (Plos One 2011) lo sviluppo di terapie immunologiche volte a eliminare cloni B patologici (vaccini antiidiotipi) e/o infezione virale da HCV (vaccini anti-HCV).

Nanomedicina

- Nell'ambito del progetto europeo "Third ERC Advanced Grant" ERC FP7, è stata finanziata un'attività di ricerca (PI Scoles G; CoPI Toffoli G) volta alla creazione di nanodispositivi diagnostici per la ricerca di biomarcatori nel paziente.
- Nell'ambito della "Call for Proposals on Innovative tools for cancer risk assessment and early diagnosis" dell'AIRC è stato finanziato il progetto "Application of Advanced Nanotechnology in the Development of Innovative Cancer Diagnostics Tools" che vede la partecipazione di 14 Istituzioni e di più di 100 ricercatori.
- 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 l'attività citotossica e di trasporto transmembrana dei coniugati per il superamento della farmacoresistenza alle antracicline.

Contributo progettuale che si prevede di dare nel 2012

- Obiettivo primario per il 2012 è la creazione di un programma strategico per lo sviluppo della Nanomedicina in ambito Istituzionale e regionale. L'attenzione per l'innovazione tecnologica e la sua trasferibilità per ottimizzare la terapia nel paziente oncologico costituiscono uno dei principali obiettivi della S.O.C. E' stata sviluppata una specifica attività di ricerca volta alla creazione di nuovi dispositivi diagnostici e terapeutici molto sensibili per fornire al paziente oncologico un reale "Point of Care". L'attività finanziata anche da fondi Europei, AIRC 5 per mille e MIUR si avvale della collaborazione di prestigiosi ricercatori provenienti da centri d'eccellenza Internazionali, Nazionali e regionali.
- La S.O.C continuerà la propria attività di ricerca molecolare per la definizione di marcatori predittivi dell'outcome clinico del trattamento anti-tumorale attraverso lo studio della genetica/omica, immunogenetica e proteomica. A tale scopo saranno disegnati e condotti nuovi studi osservazionali, clinici e pre-clinici. Particolare attenzione sarà rivolta alla patologia gastrointestinale nell'ambito del progetto Istituzionale finanziato con il 5 per mille.
- La spin-off (Pharmadiagen) si occuperà di sviluppare e di commercializzare Kit di farmacogenetica per la terapia personalizzata.
- La S.O.C prevede lo sviluppo di nuovi modelli di topo per sviluppare i dispositivi nanotecnologici allo scopo di attuare una terapia oncologica personalizzata.

Pubblicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa

- Cecchin E., Agostini M., Pucciarelli S., De Paoli A., Canzonieri V., Sigon R., De Mattia E., Friso M. L., Biason P., Visentin M., Nitti D., Toffoli G. Tumor response is predicted by patient genetic profile in rectal cancer patients treated with neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Pharmacogenomics J* 2011, 11 (3): 214-226
- Lucchetti C., Rizzolio F., Castronovo M., Toffoli G. Research highlights.
 - * PI3K/AKT/mTOR inhibitors would require PI3KCA-mutation analysis. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1382-
 - * Overcoming BRAF resistance to PLX4032 by AKT inhibition in PTEN-deficient melanoma cells. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1381-
 - * Protein kinase D3 is the genetic sensitizer of RAF inhibitor RAF265 in melanoma cells. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1380-
 - * Mcl1 and FBW7 as new predictive candidate biomarkers of anti-tubulin agents. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1379-
- Corona G., Elia C., Casetta B., Frustaci S., Toffoli G. High-throughput plasma docetaxel quantification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chim ACTA* 2011, 412 (3-4): 358-364
- Racanelli V., Brunetti C., De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Leone P., Perosa F., Vacca A., Dammacco F. Antibody V(h) Repertoire Differences between Resolving and Chronically Evolving Hepatitis C Virus Infections. *PLoS ONE* 2011, 6 (9): e25606-
- Caggiari L., Toffoli G., De Re V., Orzes N., Spina M., De Zorzi M., Maiero S., Cannizzaro R., Canzonieri V. ¶KIR/HLA combination associated with the risk of complications in celiac disease. *Int J Biol Marker* 2011, 26 (4): 221-228 (*Int J Biol Markers*)

Gruppi

Gruppo Sarcomi

Personale clinico-scientifico partecipante

Dirigenti Medici Responsabili:	Dr. A. De Paoli, Dr. S. Frustaci
Dirigenti Medici:	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.ssa R. Maestro, Dr. M. Mascarin, Dr.G.M.Meolo, Prof. R. Perris, Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Toffoli, Dr.ssa S. Venturini

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 i sarcomi delle parti molli degli arti e del retroperitoneo e per il trattamento combinato chemio-radioterapico con intensificazione di dose nei pazienti con sarcomi di Ewing ad alto rischio. E' proseguita l'attività clinica nei pazienti in fase metastatica di malattia con arruolamento in studi clinici di fase I-II tutt'ora in corso.

I dati relativi alla casistica di nuovi casi per il 2011 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 dei casi e di questi i sarcomi delle estremità, del retroperitoneo ed i GIST costituiscono 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 osservati per anno essendo il CRO riferimento consolidato per molte strutture ospedaliere regionali ed extra-regionali. Per questa patologia, il CRO ha visto la coordinazione nazionale dello studio randomizzato di chemioterapia neoadiuvante ed integrazione chemio-radioterapica pre-operatoria. Lo studio è stato chiuso nel dicembre 2007 ed i dati preliminari, già riportati all'ASCO 2010, sono in corso di pubblicazione. Di rilevante importanza per questa patologia è la collaborazione multidisciplinare con i colleghi dell'Oncologia Chirurgica dell'Istituto ed anche con la Divisione di Ortopedia dell'Ospedale Civile di Gorizia, nella persona del Dr. F. Gherlinzoni, e con la Divisione della Chirurgia della Mano e Microchirurgia dell'Ospedale di Pordenone, nella persona del Dr. R. Mele, che, nell'ambito della consulenza con il CRO, sono inseriti nell'attività chirurgica in Istituto per i casi di competenza ortopedica e di ricostruzione microchirurgica.

I sarcomi del retroperitoneo continuano a rappresentare un'interessante area di ricerca cli-

nica dove il gruppo ha sviluppato un approccio terapeutico innovativo con radioterapia pre-operatoria e intra-operatoria. Anche per queste neoplasie il CRO ha visto la coordinazione nazionale dello studio collaborativo di fase II all'interno dell'Italian Sarcoma Group, che prevede una intensificazione del trattamento preoperatorio con la combinazione chemio radioterapica seguita da chirurgia e radioterapia intraoperatoria. Lo studio è stato chiuso nel Dicembre 2010 e i dati preliminari sono stati comunicati all'ASCO 2011.

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 multiple. Infatti esistono ormai almeno tre linee di terapia molecolare mirata per questa patologia la cui storia naturale è stata enormemente migliorata. Ulteriori farmaci sono entrati in sperimentazione anche al CRO nell'ambito di studi multicentrici internazionali.

Per quanto attiene alle altre neoplasie mesenchimali fra cui l'osteosarcoma, il rabdomiosarcoma e i sarcomi a piccole cellule tipo Ewing che interessano l'adolescente e il giovane adulto, è stata ulteriormente sviluppata la collaborazione con l'Area Giovani dell'Istituto che ha promosso e reso possibile il collegamento con l'AIEOP, e la partecipazione a studi clinici collaborativi anche nei pazienti con età evolutiva.

Infine, per i sarcomi dell'utero e gli altri viscerali, sono proseguiti i trattamenti multidisciplinari coordinati all'interno di studi prospettici nazionali ed internazionali. Per i sarcomi dell'utero in fase avanzata, è stato attivato lo studio randomizzato multicentrico, intergruppo, paragonante la trabectedina alla chemioterapia convenzionale.

Attività scientifica

Il gruppo ormai da anni svolge una importante attività scientifica che si può riassumere in quattro principali linee: ricerca di base, riunioni periodiche interdisciplinari, partecipazioni a congressi come relatori e pubblicazioni scientifiche.

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*.

La S.O.C. Oncologia Sperimentale 1 conduce studi di genetica e genomica funzionale dei sarcomi, anche mediante approcci di next generation sequencing. Oggetto di particolare interesse sono: la storia naturale e l'evoluzione maligna dei GIST (da microGIST a GIST Imatinib-resistente); i meccanismi di inattivazione di p53 nei sarcomi (l'oncosoppressore p53 nei sarcomi è inattivato mediante meccanismi non mutazionali solo in parte noti) e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici mirati a riattivare la risposta cellulare p53-mediata; l'individuazione di signatures molecolari che consentano una migliore classificazione dei sarcomi e una più efficace stratificazione dei pazienti; i bersagli trascrizionali delle proteine di fusione espresse nei sarcomi a cariotipo semplice; i meccanismi di resistenza/sensibilità

a terapie molecolari mirate.

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 (CTOS), società internazionale di recente costituzione che coinvolge clinici e ricercatori interessati alla patologia dei sarcomi. Anche quest'anno il CRO è stato presente a questo appuntamento internazionale con la comunicazione dei dati relativi alla qualità della chirurgia dopo chemio radioterapia preoperatoria nel trattamento dei sarcomi degli arti.

In ambito nazionale, la partecipazione all'Italian Sarcoma Group è sempre molto attiva, con il coinvolgimento e promozione di iniziative scientifiche collaborative in modo particolare per i sarcomi delle parti molli degli arti, retro peritoneo e GIST.

Produzione scientifica: L'attività scientifica del gruppo sarcomi nell'arco del 2011 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.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- A. Gronchi, A. De Paoli; C. Dani; D.F. Merlo; V. Quagliuolo; G. Grignani; G. Bertola; P. Navarra; C. Sangalli; A. P. Dei Tos; M. Fiore; P.G. Casali. Preoperative chemo-radiationtherapy for localized retroperitoneal soft tissue sarcoma (sts): a Phase II study from the Italian Sarcoma Group. ASCO 2011
- M. Fiore; P. Verderio; A. Ferraro; J. Majò; V. Quagliolo; A. De Paoli; C. Sangalli; J. Martin; F. Gherlinzoni; O. Tendero; S. Pizzamiglio; A. Lopez-Pousa; P. Picci; P.G. Casali; A. Gronchi. Quality of surgery and outcome in localized, high-risk soft tissue sarcomas (sts) of the extremities and trunk wall after neoadjuvant treatment: exploratory analysis from a Phase III randomized trial from the Italian Sarcoma Group and Spanish Sarcoma Group. CTOS 2011
- S. Stacchiotti, P. Verderio, A. Messina, C. Morosi, P. Collini, A. Lombard-Bosch, J. Martin, A. Comandone, G. Grignani, V. Quagliuolo, P. Picci, S. Frustaci, A.P. Dei Tos, P.G. Casali, A. Gronchi. Tumor Response assessment by modified choice criteria in localised high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy. ASCO 2011

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.ssa M. Fornasarig, Dr. R. Innocente, Dr. S. Maiero, Dr. T. Perin, Dr. R. Sigon, Dr. G. Toffoli, Dr.ssa S. Venturini

Il Gruppo Neoplasie Gastrointestinali nel corso del 2011 ha continuato ad occuparsi in senso multidisciplinare delle problematiche clinico-scientifiche inerenti le patologie neoplastiche dell'apparato digerente.

Attività Clinica

È continuata l'attività clinica ambulatoriale multidisciplinare con un percorso definito e condiviso del paziente per quanto riguarda la prima visita, stadiazione, trattamento e follow-up. È continuata, inoltre, la discussione collegiale settimanale dei casi clinici di maggiore interesse/prime visite e la valutazione dei pazienti che sono stati poi arruolati nei protocolli clinici e di ricerca innovativi sia di terapia che di follow-up, con il coinvolgimento tutti i componenti del Gruppo di Lavoro (Riunione Multidisciplinare con accreditamento ECM). Sia le patologie oncologiche gastroenteriche più frequenti (tumore colon-retto e gastrico) che le più rare del tratto gastroenterico (tumore dell'esofago, del pancreas e vie biliari, del piccolo intestino, 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 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.

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 colon-retto la S.O.C. di Gastroenterologia è referente aziendale e Centro di riferimento Regionale e Interregionale per le poliposi familiari, ha partecipato alla stesura del Manuale sui cancri d'intervallo per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colo-rettali, è referente regionale per la formazione degli endoscopisti inseriti nel programma di screening ed ha continuato l'attività di centro di secondo livello per lo screening. L'attività di prevenzione e valutazione genetica del

cancro colo-rettale è focalizzata per lo studio delle forme di predisposizione ereditaria e delle forme familiari.

Le forme di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale seguite sono le poliposiche (FAP, AFAP, MAP) e la sindrome di Lynch o HNPCC. L'attività ambulatoriale è dedicata alla consulenza genetica per il riconoscimento delle famiglie affette da queste malattie con l'applicazione dei test genetici ed è continuata 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.

Per quanto riguarda la stadiazione e ristadiazione del cancro del retto, 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 morfologico con RNM. È continuato inoltre lo studio PET di valutazione precoce e definitiva della risposta metabolica al trattamento chemio-radioterapico nell'ambito degli studi di terapia 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 inoltre proceduto ad analisi immunostochimica di casi di carcinoma del colon per CD133 al fine di evidenziare in situ gli elementi con caratteristiche di staminalità. 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 proseguito il programma di terapia innovativa con Radioterapia IntraOperatoria (IORT) nel trattamento integrato multidisciplinare dei tumori del retto localmente avanzati e nelle recidive di malattia, nel carcinoma gastrico e nei tumori del pancreas nell'ambito degli studi clinici o in accordo alle linee guida condivise.

È continuato lo studio di fase III di chemioradioterapia preoperatoria nei pazienti con cancro del retto medio-distale operabile (Studio INTERACT-LEADER); studio collaborativo multicentrico promosso dal nostro Istituto in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma e l'Università di Padova. Lo studio include un'opzione di fase II di preservazione d'organo con intervento chirurgico conservativo (exeresi trans-ale) in pazienti selezionati con risposta completa alla chemioradioterapia preoperatoria.

È in corso, inoltre, uno studio di fase III, attivato più recentemente, che confronta la chemio-radioterapia con Tomoterapia e Capecitabina alla sola Tomoterapia con intensificazione di dose (Studio Rectum_SIB) nel trattamento preoperatorio del carcinoma del retto localmente avanzato (T3-T4); Studio collaborativo europeo, promosso da Oncologisch Centrum di Bruxelles, e coordinato in Italia dal nostro Istituto.

Prosegue in tutti questi pazienti la raccolta e il banking di campioni di sangue e di tessuto, prima e dopo il trattamento chemioradioterapico, per lo studio di marcatori biologici potenzialmente correlati alla prognosi e alla risposta del trattamento, all'interno di Progetti di Ricerca definiti, orientati sulla FarmacoRadiogenetica, Genomica e Fosfoproteomica.

I pazienti arruolati in questi studi clinici, infine, sono stati coinvolti in una valutazione prospettica della Qualità di Vita all'interno di studi definiti, volti a valutare la qualità del risultato terapeutico.

I dati preliminari di alcuni di questi studi, tuttora in corso, sono stati pubblicati nel 2011.

Prosegue l'accrual nello 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 adiu-

vante che metastatica nella patologia gastrica, colica, pancreatico 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, di Chirurgia e Oncologia Medica.

Infine continua in maniera sistematica la raccolta di materiale biologico di soggetti con neoplasie gastrointestinale per la bio-banca dell'Istituto.

Attività Scientifica

I componenti del gruppo di lavoro partecipano regolarmente come relatori/moderatori a diversi convegni nazionali e internazionali che riguardano i vari aspetti della diagnostica e del trattamento delle neoplasie gastrointestinali con l'evidenza di un approccio multidisciplinare integrato.

Nel corso del 2011 è stato organizzato in Istituto un Convegno sul Carcinoma del Retto (Approccio Multidisciplinare e Terapie Integrate, Aviano 27 Maggio 2011) promosso dalla SIT (Società Italiana Tumori) e coordinato dal Gruppo Neoplasie Gastrointestinali che ha coinvolto diversi Centri del Triveneto nella ridefinizione di Linee Guida e proposta di nuovi Studi clinici.

Nel corso dell'anno, inoltre, il nostro Istituto è stato una delle sedi del Corso di Formazione AIRO sulla "Radioterapia nel Carcinoma Gastrico: Indicazioni Cliniche e Criteri Guida di Trattamento" promosso da AIRO e dove il Gruppo Neoplasie Gastrointestinali del nostro Istituto ha dato un importante contributo nel programma scientifico e nella parte didattica e operativa del Corso.

Pubblicazioni 2011

- Zotti P, Del Bianco P, Serpentine S, Trevisan P, Barba MC, Valentini V, De Paoli A, Pucciarelli S. Validity and reliability of MSKCC bowel function instrument in a sample of Italian rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2011, 37:589-596.
- Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, Serpentine S, Toppan P, Capirci C, De Paoli A, Zotti P, Ferraro B, Fabris G, Amato A, Cuicchi D, De Salvo GL, Friso ML, Lonardi S, Nitti D. Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. A multicenter prospective observational study. *Ann Surg* 2011, 253: 71-77.
- Cecchin E, Agostini M, Pucciarelli S, De Paoli A, Sigon R, Canzonieri V, De Mattia E, Friso ML, Bion P, Visentin M, Nitti D, and Toffoli G. The tumor response is predicted by the patient genetic profile in rectal cancer patients treated with neo-adjuvant chemoradiotherapy. *Pharmacogenomics J* 2011, 214-226
- Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasarig M, Buonadonna A, Boz G, Innocente R, Perin T, Cossaro M, Polesel J, De Marchi F. Long-term outcome of patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: Implications for local excision surgical strategies. *Ann Surg Oncol* 2011, 3686-3693.
- Rotondano G., Bianco M. A., Buffoli F., Gizzi G., Tessari F., Cipolletta L., [as member of the FLIN investigators], Cannizzaro R., Maiero S. The Cooperative Italian FLIN Study Group: prevalence and clinico-pathological features of colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy* 2011, 43 (10): 856-861

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.ssa M. La Grassa, Dr. E. Lucia, Dr. S. Massarut, Dr. G.M. Miolo, Dr. A. Veronesi
Referenti di Laboratorio Principali:	Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa T. Perin, 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.

Il Gruppo di Diagnostica Predittiva e Counseling Genetico è costituito da un insieme di specialisti che da più di 15 anni uniscono le proprie competenze per portare avanti con successo un'attività di tipo trasversale in campo oncogenetico. In questo contesto multidisciplinare, l'attività assistenziale è strettamente connessa ad un'attività di ricerca traslazionale che mira ad identificare nuovi geni di predisposizione, chiarire i meccanismi genetico-molecolari di suscettibilità ai tumori, individuare nuovi marcatori dei tumori ereditari, sviluppare e garantire la qualità dei test genetici predittivi da trasferire nella pratica clinica, e definire le migliori strategie di diagnosi, prevenzione e trattamento. L'interesse del Gruppo è rivolto verso tutti i tumori ereditari e familiari, ma in particolare:

Neoplasie del colon-retto: poliposi familiari (FAP, Familial Adenomatous Polyposis e MAP, MUTYH-Associated Polyposis) e Sindrome di Lynch/HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) che rappresentano circa l'1% e il 5% dei casi, rispettivamente. Nella S. Lynch si osserva un incrementato rischio anche di altri tumori, soprattutto endometrio, piccolo intestino, urotelio.

Neoplasie della mammella e ovaio: La predisposizione genetica è conferita principalmente dai geni BRCA1 e BRCA2 (~30% famiglie). Nelle famiglie con tumore dell'ovaio prevalgono le mutazioni BRCA1, mentre in quelle con tumore della mammella maschile si osservano quasi esclusivamente 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 è strutturata con il seguente iter:

- a) *Reclutamento dei pazienti e counselling genetico oncologico (CGO)*: La CGO è un atto medico che ha gli obiettivi di valutare il rischio individuale di tumore, programmare le eventuali misure di sorveglianza clinico-strumentali, aiutare la persona a comprendere le basi scientifiche su cui si basano stima del rischio e sorveglianza, e ad integrare nel modo migliore queste informazioni nel proprio vissuto personale/familiare e nel proprio progetto di vita. Reclutamento e CGO sono gestiti al CRO in modo multidisciplinare da Genetisti e specialisti afferenti a diversi Dipartimenti. Pur adattandosi di volta in volta alle particolari situazioni cliniche e personali, la CGO segue una procedura standardizzata che prevede almeno una fase pre- 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. La raccolta dei dati genetici e clinicopatologici è gestita con il software Progeny, mentre i software CaGene e Boadicea vengono usati per stimare la probabilità a priori di mutazione BRCA.
- b) *Test Genetici (TG)*: permettono di identificare i pazienti carrier di mutazioni predisponenti e di fare un'analisi presintomatica/predittiva nei familiari. I principali TG attuati al CRO dal Laboratorio di Genetica dei Tumori Ereditari dell'Oncologia Sperimentale 1 sono relativi ai geni APC e MUTYH (poliposi), MLH1, MSH2, MSH6 (S. Lynch) e BRCA1, BRCA2 (tumori mammella e ovaio). Anche nel 2011 i soggetti eleggibili al TG sono stati selezionati in sede 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 alcuni TG oncologici. A fine anno la nostra casistica globale di soggetti carrier di mutazione ammontava a 170 famiglie con mutazione BRCA1/BRCA2, 120 MLH1/MSH2/MSH6/PMS2, 104 APC e 45 MUTYH. Il Laboratorio esegue regolarmente il Controllo Esterno di Qualità dell'ISS-Roma.
- c) *Sorveglianza e follow-up*: rientrano principalmente tra le attività delle S.O.C. di Oncologia Medica C, Gastroenterologia, Radiologia, Chirurgia Senologica, Chirurgia Oncologica Generale e Ginecologica. L'attività clinica al CRO applica nei soggetti predisposti programmi di prevenzione che rispecchiano le linee guida nazionali e internazionali. La maggior parte dei carrier affetti o sani 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. Sono in corso programmi per la validazione di nuove tecnologie per una prevenzione secondaria più accurata, preposta ad evidenziare lesioni tumorali il più precocemente possibile. Ad esempio, studi per l'utilizzo della Risonanza Magnetica Nucleare nel cancro della mammella, di colonscopi NBI (narrow banding imaging), microscopia confocale ed enteroscopia nel cancro colo-rettale. La ricerca clinica in famiglie selezionate ad alto rischio è centrata anche sulla prevenzione primaria, mirante ad evitare la formazione di un tumore, come ad esempio gli studi controllati sull'alimentazione con il progetto COS2 "Riduzione del rischio familiare di tumore al seno attraverso la dieta" e la farmaco prevenzione con uno studio clinico randomizzato di fase III (IEO-S462/109). Da segnalare inoltre 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. Di particolare rilevanza è lo studio HiBCRIT-2 (ISS-Roma) nelle donne ad alto rischio di tumore mammario.

Nel 2011 sono state effettuate al CRO circa 300 CGO ed altrettanti TG, portando parallelamente ad un ulteriore incremento dell'attività clinica di sorveglianza rispetto agli anni precedenti. Aderendo al Progetto InTEF supportato da Alleanza Contro il Cancro, il Gruppo ha avuto l'opportunità di integrare le proprie attività di ricerca e cliniche in una rete di

collaborazione interistituzionale. Nel corso dell'anno si è puntato anche alla divulgazione scientifica, da segnalare in particolare l'incontro con i medici di base per un aggiornamento sul management diagnostico-organizzativo delle famiglie ad alto rischio genetico per carcinoma mammario ed ovarico.

La completa integrazione delle attività e la formalizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutico-preventivi, il miglioramento della qualità e l'avvio del processo di certificazione del Laboratorio, nonché il potenziamento dell'attività di ricerca sono obiettivi che il Gruppo intende perseguire nel 2012 sfruttando la cooperazione di diverse figure professionali.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Annunziata et al. Mood state profile and coping strategies after BRCA-1/2 genetic test disclosure: a retrospective study in Italy. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):733-5
- Antoniou et al. Common alleles at 6q25.1 and 1p11.2 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet*. 2011 Aug 15;20(16):3304-21
- Bianchi et al. An intronic mutation in MLH1 associated with familial colon and breast cancer. *Fam Cancer*. 2011;10(1):27-35.
- Bonifaci et al. Evidence for a link between TNFRSF11A and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):947-54.
- Catucci et al. The CASP8 rs3834129 polymorphism and breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):855-60.
- Martrat et al. Exploring the link between MORF4L1 and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):R40.
- Maxwell et al. Interplay between BRCA1 and RHAMM regulates epithelial apicobasal polarization and may influence risk of breast cancer. *PLoS Biol*. 2011;9(11):e1001199.
- Pasanisi et al. Serum levels of IGF-I and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. *Fam Cancer*. 2011;10(3):521-8.
- Ramus et al. Genetic variation at 9p22.2 and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):105-16.
- Pastrello et al. Integrated analysis of unclassified variants in mismatch repair genes. *Genet Med*. 2011;13(2):115-24.

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. O.Schioppa, Dr. U. Tirelli, Dr. ssa R.Tedeschi
Dirigenti Biologi:	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. La progettualità del Comitato ORL si inserisce nelle linee di Ricerca Corrente n°4 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", è continuato il trial con chemioterapia neoadiuvante (regime TPF) associata a radioterapia ad intensità modulata di dose (IMRT) nei pazienti con neoplasie localmente avanzate operabili con chirurgia demolitiva.

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 2011 sono continuati i due studi sulla cardiotossicità, 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 antiblastici.

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 2011 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 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:

- Franchin G, Vaccher E, Talamini R, Politi D, Gobitti C, Minatel E, Lleshi A, Sartor G, Mascarin M, Rumeileh IA, Trovò MG, Barzan L. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)/Tomotherapy following neoadjuvant chemotherapy in stage IIB-IVA/B undifferentiated nasopharyngeal carcinomas (UCNT): a mono-institutional experience. *Oral Oncol.* 2011 Sep;47(9):905-9.
- Polesel J, Franceschi S, Talamini R, Negri E, Barzan L, Montella M, Libra M, Vaccher E, Franchin G, La Vecchia C, Serraino D. Tobacco smoking, alcohol drinking, and the risk of different histological types of nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Oral Oncol.* 2011 Jun;47(6):541-5.
- Gasparotto D, Polesel J, Marzotto A, Colladel R, Piccinin S, Modena P, Grizzo A, Sulfaro S, Serraino D, Barzan L, Doglioni C, Maestro R. Overexpression of TWIST2 correlates with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncotarget.* 2011 Dec;2(12):1165-75.
- Chen D, Truong T, Gaborieau V, Byrnes G, Chabrier A, Chuang SC, Olshan AF, Weisler MC, Luo J, Romkes M, Buch S, Nukui T, Franceschi S, Herrero R, Talamini R, Kelsey KT, Christensen B, McClean MD, Lacko M, Manni JJ, Peters WH, Lubiński J, Trubicka J, Lener M, Muscat JE, Lazarus P, Wei Q, Sturgis EM, Zhang ZF, Chang SC, Wang R, Schwartz SM, Chen C, Benhamou S, Lagiou P, Holcátová I, Richiardi L, Kjaerheim K, Agudo A, Castellsagué X, Macfarlane TV, Barzan L, Canova C, Thakker NS, Conway DI, Znaor A, Healy CM, Ahrens W, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Fabianova E, Bucur A, Bencko V, Foretova L, Janout V, Curado MP, Koi-fman S, Menezes A, Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J, Fernandez L, Boccia S, Hashibe M, Hayes RB, Boffetta P, Brennan P, McKay JD A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Apr;20(4):658-64

Gruppo Interdisciplinare Studio e Cura Carcinoma Prostata (GISCCaP)

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. A. Carbone, Dr. V. Canzonieri, Dr. Dr.ssa L. Fratino, Dr. O. Lenardon, Dr. G. Lo Re, Dr. A. Marin, Dr. D. Maruzzi, Dr. L. Ruggera, Dr. C. Rustici, Dr. S. Sulfaro, Dr. R. Talamini, Dr. 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.

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 speranza 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. Nel 2011 sono stati discussi più di 350 casi di neoplasia di pertinenza uro-oncologica nelle riunioni settimanali multidisciplinari.

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). La fase sperimentale del trattamento è stata completata al CRO di Aviano e nel 2011 si è partiti con la fase più prettamente consolidativa del programma dell'HIFU con la centralizzazione dell'apparecchiatura e quindi degli interventi presso l'urologia dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone.

Il progetto si è concretizzato con l'inizio di una fase esecutiva che ha permesso a più di 20 pazienti con recidiva locale dopo radioterapia radicale di essere trattati localmente evitando così trattamenti invasivi (chirurgia) o a trattamenti sistemici (terapia ormonale) dai costi economici e sociali importanti.

La disponibilità dell'apparecchiatura ha consentito anche di eseguire dei trattamenti palliativi citoriduttivi in pazienti anziani con qualità di vita compromessa da una sintomatologia legata alla infiltrazione locale della neoplasia prostatica, inoltre di eseguire dei trattamenti con minima ed estremamente contenuta tossicità, in pazienti over 70, con malattia minima

a Gleason <7, per i quali la partecipazione a trials di ww rappresentava un grosso scoglio psicologico. L'invito a presentare l'esperienza del GISSCaP e la professionalità e lo spessore scientifico delle figure coinvolte, hanno consentito di portare l'esperienza ed i dati delle integrazioni terapeutiche nella patologia prostatica a numerosi convegni nazionali.

Gruppo Ovaio

Personale clinico-scientifico partecipante

Coordinatore: Dr. R. Sorio
 Responsabili di S.O.C./S.O.S.D. o di progetti di ricerca:

Dr. G. Baldassarre, Dr. G. Boz, Dr. E. Campagnutta,
 Dr. V. Canzonieri, Prof. A. Colombatti, Dr. G. Giorda,
 Dr.ssa R. Maestro, Dr. A. Steffan, Dr. G. Toffoli

Premessa

Il gruppo è stato formalizzato nel 2009 dalla Direzione Scientifica con lo scopo di riunire le componenti cliniche, patologiche e di ricerca di base operanti in istituto nel campo dei tumori ovarici e delle altre neoplasie ginecologiche. Sono state programmate riunioni mensili (effettuate 9) articolate con la discussione multidisciplinare di casi clinici e presentazione di nuovi progetti e/o protocolli.

Attività Clinica

La ricerca clinica è parte dell'attività assistenziale impostata su base multidisciplinare coinvolgente le S.O.C di Chirurgia Oncologica Ginecologica, Oncologia Medica C e Oncologia Radioterapica (Per i dettagli operativi si rimanda ai rispettivi capitoli di questo volume della relazione clinico-scientifica).

Essa viene condotta sulla base di protocolli (intramurari, nazionali, internazionali, sia accademici che in collaborazione con l'industria) dai ricercatori responsabili con data manager e infermiere di ricerca dedicate alla patologia.

I protocolli di ricerca coprono le fasi principali della storia clinica della paziente offrendo un'alternativa innovativa ai protocolli standard e coinvolgendo circa il 30% delle pazienti afferenti al Centro. L'Istituto è affiliato e membro del direttivo del gruppo MITO, da cui deriva la maggior parte degli studi e con cui condivide progetti su base multicentrica a valenza traslazionale grazie all'impegno diretto della componente di Oncologia Sperimentale e Anatomia Patologica.

Va sottolineata l'attività svolta dalla Biobanca dell'Istituto (archiviati nel 2011 campioni biologici: siero, plasma, buffy coat e tessuto, corredati dei dati clinico-patologici essenziali, di 259 pazienti).

E' stata svolta attività educativa: 2 corsi AOGOI, organizzati dalla S.O.C di Chirurgia Oncologica Ginecologica e il convegno Focus sulle neoplasie ginecologiche, VI edizione, in collaborazione con l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine.

Progetti di Ricerca

E' in corso di svolgimento il progetto di ricerca traslazionale "The biological and clinical challenge of ovarian serous carcinomas: markers of disease progression and drug resistance

for patients stratification”. I risultati finora ottenuti mediante un approccio di genomica funzionale hanno portato all’individuazione di geni fondamentali nella resistenza ai composti del platino che sono in via di validazione. In collaborazione con la S.O.C. di Medicina Nucleare sono in corso studi per valutare la detectabilità di sferoidi cellulari formati da cellule tumorali in vitro ed in vivo utilizzando nuovi traccianti PET. In collaborazione con il prof. Vecchione dell’Università “La Sapienza” di Roma abbiamo identificato una “signature” di microRNA capace di distinguere i pazienti responsivi alla terapia da quelli resistenti, nonché i meccanismi che sono alla base di questa resistenza (Vecchione et al. manoscritto in preparazione) Infine il ruolo dell’organizzazione tridimensionale delle cellule di carcinoma ovarico (sferoidi verso monolayer) sulla resistenza ai farmaci è in corso di studio.

Attività di Ricerca di Base

Gruppo Oncologia Sperimentale 2, Responsabile Dr. Gustavo Baldassarre.

Il nostro gruppo si è dedicato allo studio della resistenza ai composti del platino la cui insorgenza de novo o acquisita rappresenta in ultima analisi il motivo della progressione di malattia. A questo scopo abbiamo utilizzato vari approcci. Abbiamo dimostrato che la proteina stathmin ha un ruolo fondamentale nella crescita e nella sensibilità al carboplatino delle cellule di carcinoma ovarico di alto grado che esprimano una proteina p53 mutata (Sonego et al. Submitted). Questo dato è di grande rilevanza visto che la mutazione della proteina p53 rappresenta il primo evento nel processo di trasformazione dei tumori ovarici di tipo II.

Abbiamo inoltre cercato ed identificato marcatori di resistenza alla terapia in una larga casistica multicentrica di tumori sierosi dell’ovaio utilizzando microarrays di microRNA. Siamo in grado ora di predire la risposta al trattamento chemioterapico analizzando il profilo di microRNA del tumore primario (Vecchione et al. submitted). Studi sono in corso per verificare se questo sia possibile anche utilizzando siero dei pazienti. Infine mediante genomica funzionale, abbiamo identificato geni funzionalmente coinvolti nella resistenza ai composti del platino in cellule derivanti da tumori di tipo I, tipo II o entrambi. Questi dati ci hanno permesso di identificare piccole molecole che agiscono in maniera sinergica col cis-platino e carboplatino nell’indurre morte cellulare. Studi sono in corso per valutarne l’effetto in vitro ed in vivo.

Gruppo Farmacologia Sperimentale Clinica, Responsabile Dr. Giuseppe Toffoli.

Nel 2011 è proseguito l’arruolamento delle pazienti nel protocollo “*A genotype-guided phase I study for weekly paclitaxel in ovarian cancer patients*”

Lo studio è stato attivato nel 2009 ed è condotto su pazienti affette da tumore ovarico pretrattate e in fase metastatica. Il polimorfismo ABCB1-2677 G>T/A ha dimostrato di avere un ruolo predittivo sulla farmacocinetica del paclitaxel. Questo polimorfismo comporta un deficit costitutivo nell’espressione della glicoproteina P responsabile del trasporto trans membrana del farmaco. Basandosi su questi dati, è possibile che le pazienti che non presentano il polimorfismo (genotipo ABCB1-2677GG) siano meno esposte all’effetto del farmaco avendo un più efficace sistema di detossificazione. In queste pazienti, l’incremento della dose potrebbe portare ad una migliore personalizzazione della terapia.

Non è stata a tutt’oggi raggiunta la DLT, sono disponibili i dati clinici, biologici e farmacocinetici di tutte le pazienti arruolate.

Pubblicazioni caratterizzanti le attività del Gruppo

- Belletti B, Baldassarre G. Stathmin: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2011 Nov;15(11):1249-66. Epub 2011 Oct 7
- Schiappacassi M, Lovisa S, Lovat F, Fabris L, Colombatti A, Belletti B, Baldassarre G. Role of T198 modification in the regulation of p27(Kip1) protein stability and function. *PLoS One*. 2011 Mar 14;6(3):e17673.
- Pignata S, Amant F, Scambia G, Sorio R, Breda E, Rasch W, Hernes K, Pisano C, Leunen K, Lorusso D, Cannella L, Vergote I. A phase I-II study of elacytarabine (CP-4055) in the treatment of patients with ovarian cancer resistant or refractory to platinum therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Nov;68(5):1347-53. Epub 2011 Sep 10.
- Lee CK, Gurney H, Brown C, Sorio R, Donadello N, Tulunay G, Meier W, Bacon M, Maenpaa J, Petru E, Reed N, Gebiski V, Pujade-Lauraine E, Lord S, Simes RJ, Friedlander M. Carboplatin-paclitaxel-induced leucopenia and neuropathy predict progression-free survival in recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2011 Jul 26;105(3):360-5.
- Vella N, Aiello M, Russo AE, Scalisi A, Spandidos DA, Toffoli G, Sorio R, Libra M, Stivala F. "Genetic profiling" and ovarian cancer therapy (review). *Mol Med Report*. 2011 Sep-Oct;4(5):771-7.
- Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, Gadducci A, Pisano C, Sorio R, Rabaiotti E, Scambia G, Cormio G, Scarampi L, Greggi S, Savarese A, Marinaccio M, Scollo P, Pignata S. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multi center Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO)9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Aug;21(6):1063-70.
- Giorda G, Boz G, Gadducci A, Lucia E, De Piero G, De Paoli A, Innocente R, Trovò M, Sorio R, Campagnutta E. Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial. *Eur J Surg Oncol*. 2011 May;37(5):442-7.
- Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, Gebbia V, Musso P, Frigerio L, Del Medico P, Lombardi AV, Febbraro A, Scollo P, Ferro A, Tamberi S, Brandes A, Ravaioli A, Valerio MR, Aitini E, Natale D, Scaltriti L, Greggi S, Pisano C, Lorusso D, Salutati V, Legge F, Di Maio M, Morabito A, Gallo C, Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3628-35.
- Miolo G, Bidoli E, Lombardi D, Santeufemia DA, Capobianco G, Dessole F, Scalone S, Spazzapan S, Sorio R, Tabaro G, Veronesi A. Weekly paclitaxel in heavily pretreated ovarian cancer patients: does this treatment still provide further advantages? *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Feb;285(2):499-503. Epub 2011 Jul 7

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 2011, il GICAT ha consolidato il suo assetto organizzativo con l'adesione di oltre 500 medici provenienti dalle diverse specialità, in particolare infettivologia, oncologia ed ematologia, dislocati in tutto il territorio nazionale.

L'esperienza maturata in questi primi 25 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 a diffondere informazioni sulle caratteristiche biologiche e cliniche di questa nuova patologia oncologica. Da due anni il nostro Istituto è diventato la sede operativa di un nuovo gruppo di studio europeo sui tumori HIV denominato GECAT, a cui aderiscono Francia, Spagna, Germania, Austria ed Inghilterra, che opera in stretta collaborazione con il GICAT, nello studio della patologia linfoproliferativa.

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 e l'epatocarcinoma;
- 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/farmaci antineoangiogenetici 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;
- Lo studio dei tumori che insorgono nel paziente HIV-positivo anziano;
- La raccolta sistematica e continuativa dei dati clinici relativi 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

- Studio retrospettivo sul Linfoma di Hodgkin (HD) associato ad HIV.
Il GICAT ha raccolto dati su 290 casi di Linfoma di HD con un'età mediana di 34 anni, di cui 87% maschi e 69% tossicodipendenti. La conta mediana dei CD4 era di 240 cellule/ μ L ed il 57% dei casi aveva una viremia HIV misurabile. La varietà CM era presente nel 53% dei pazienti, SN nel 24% e DL nel 14%. Il 79% dei pazienti presentava all'esordio uno stadio avanzato di malattia, con malattia extranodale nel 59% dei casi, fra cui midollo (38%), milza (30%), fegato (17%) ed il 76% di essi aveva sintomi sistemici. All'esordio, i pazienti trattati con HAART rispetto ai pazienti HAART-naive avevano un'età maggiore, una minore prevalenza di sintomi sistemici ed una migliore riserva midollare. Globalmente fattori prognostici favorevoli sulla sopravvivenza sono risultati la varietà istologica CM, l'assenza di malattia extranodale, l'assenza di sintomi sistemici e la pregressa terapia con HAART.
- 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 KAPOSI (SK)

- L'HAART come terapia primaria in 98 pazienti con sarcoma di Kaposi in stadio I-III lentoprogrediente: 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 65 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 antiblastica di mantenimento dopo una riduzione della massa neoplastica da parte della chemioterapia.

TUMORI SOLIDI

- Epatocarcinoma (HCC).L'HCC è una delle principali cause di mortalità dei pazienti dell'era HAART. Il GICAT ha attivato uno studio retrospettivo di confronto fra 104 casi di HCC associato ad HIV e 484 casi della popolazione generale. Le caratteristiche d'esordio e la storia naturale dell'HCC sono risultate significativamente diverse nei due gruppi, in termini di età dei pazienti, performance status ed eziologia della neoplasia. I pazienti HIV-positivi, pur avendo alla diagnosi una maggiore prevalenza di stadi iniziali di malattia, hanno presentato una prognosi più sfavorevole per un minore utilizzo delle terapie di salvataggio. Fattori prognostici per la sopravvivenza sono risultati lo stadio sec.BCLC, le dimensioni della neoplasia < a 3 cm, la presenza di una trombosi della vena porta, la comparsa di una recidiva e la terapia HAART.

Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo:

- Zanet E, Berretta M, Martellotta F, Cacopardo B, Fisichella R, Tavio M, Berretta S, Tirelli U. Anal cancer: Focus on HIV-positive patients in the HAART-era. *Curr HIV Res.* 2011 Mar;9(2):70-81.
- Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, De Paoli P, Lleshi A, Izzi I, Torresin A, Di Gangi P, Pietrangelo A, Ferrari M, Bearz A, Berretta S, Nasti G, Di Benedetto F, Balestreri L, Tirelli U, Ventura P. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist.* 2011;16(9):1258-69.
- Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. *Adv Hematol.* 2011;2011. pii: 402682.

PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI 2011

- 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
- Comunicazioni Scientifiche pubblicate su Riviste o Volume degli Atti
- Comunicazioni orali
- Attività di divulgazione

- 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

1. [Airtum Working Group], Serraino D., Angelin T., Bidoli E., Dal Maso L., De Dottori M., De Paoli A., De Santis E., Forgiarini O., Lise M., Zucchetto A., Zanier L. I tumori in Italia, rapporto 2011: La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia [Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (5-6 Suppl 3): 1-200 I.F.00.630/LINEA02/norm_1.0
2. Abbate I., Zanchetta M., Gatti M., Gabrielli L., Zanussi S., Milia M. G., Lazzarotto T., Tedeschi R., Ghisetti V., Clementi M., De Rossi A., Baldanti F., Capobianchi M. R. Multicenter comparative study of Epstein-Barr virus DNA quantification for virological monitoring in transplanted patients. *J Clin Virol* 2011, 50 (3): 224-229 I.F.04.023/LINEA05/norm_6.0
3. Aebi S., Sun Z., Braun D., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Rabaglio M., Gelber R. D., Crivellari D., Lindtner J., Snyder R., Karlsson P., Simoncini E., Gusterson B. A., Viale G., Regan M. M., Coates A. S., Goldhirsch A. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: Long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol* 2011, 22 (9): 1981-1987 I.F.06.452/LINEA04/norm_6.0
4. Agborsangaya C.B., Lehtinen T., Toriola A. T., Pukkala E., Surcel H. M., Tedeschi R., Lehtinen M. Association between Epstein-Barr virus infection and risk for development of pregnancy-associated breast cancer: Joint effect with vitamin D? *Eur J Cancer* 2011, 47 (1): 116-120 I.F.04.944/LINEA05/norm_3.0
5. Aiello M., Vella N., Cannavò C., Scalisi A., Spandidos D. A., Toffoli G., Buonadonna A., Libra M., Stivala F. Role of genetic polymorphisms and mutations in colorectal cancer therapy (Review). *Mol Med Rep* 2011, 4 (2): 203-208 I.F.00.307/LINEA04/norm_1.0
6. Airoldi M., Amadori D., Barni S., Cinieri S., De Placido S., Di Leo A., Gennari A., Iacobelli S., Ionta M. T., Lorusso V., Lotrionte M., Marchetti P., Mattioli R., Minotti G., Pronzato P., Rosti G., Tondini C. A., Veronesi A. Clinical activity and cardiac tolerability of non-pegylated liposomal doxorubicin in breast cancer: a synthetic review. *Tumori* 2011, 97 (6): 690-692 I.F.01.014/LINEA04/norm_1.0
7. Aldinucci D., Celegato M., Borghese C., Colombatti A., Carbone A. IRF4 silencing inhibits Hodgkin lymphoma cell proliferation, survival and CCL5 secretion. *Brit J Haematol* 2011, 152 (2): 182-190 I.F.04.942/LINEA03/norm_6.0
8. Alvaro D., Bragazzi M. C., Benedetti A., Fabris L., Fava G., Invernizzi P., Marzioni M., Nuzzo G., Strazzabosco M., Stroffolini T., [as member of Italian Association for the Study of Liver disease], Cannizzaro R. Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Digest Liver Dis* 2011, 43 (1): 60-65 I.F.02.805/LINEA04/norm_0.8
9. Anantharaman D., Marron M., Lagiou P., Samoli E., Ahrens W., Pohlabein H., Slamova A., Schejbalova M., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Castellsague X., Agudo A., Talamini R., Barzan L., Macfarlane T. V., Tickle M., Simonato L., Canova C., Conway D. I., McKinney P. A., Thomson P., Znaor A., Healy C. M., McCartan B. E., Hashibe M., Brennan P., Macfarlane G. J. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2011, 47 (8): 725-731 I.F.02.871/LINEA02/norm_6.0
10. Annunziata M.A., Muzzatti B., Narciso D., Mella S., Viel A., Bidoli E., Dolcetti R. Mood state profile and coping strategies after BRCA-1/2 genetic test disclosure: a retrospective study in Italy. *Support Care Cancer* 2011, 19 (6): 733-735 I.F.02.058/LINEA04/norm_3.0
11. Annunziata M.A., Muzzatti B., Bidoli E. Psychological distress and needs of cancer patients: a prospective comparison between the diagnostic and the therapeutic phase. *Support Care Cancer* 2011, 19 (2): 291-295 I.F.02.058/LINEA04/norm_6.0
12. Annunziata M.A., Muzzatti B., Altoe G. Defining Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) structure by confirmatory factor analysis: a contribution to validation for oncological settings. *Ann Oncol* 2011, 22 (10): 2330-2333 I.F.06.452/LINEA04/norm_6.0
13. Antoniou A.C., Kartsonaki C., Similnikova O. M., Soucy P., McGuffog L., Healey S., Lee A., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Cattaneo E., Barile M., Pensotti V., Pasini B., Dolcetti R., Giannini G., Putignano A. L., Varesco L., Radice P., Mai P. L., Greene M. H., Andrulis I. L., Glendon G., Ozelik H., Thomassen M., Gerdes A. M., Kruse T. A., Jensen U. B., Cruger D. G., Caligo M. A., Laitman Y., Milgrom R., Kaufman B., Paluch-Shimon S., Friedman E., Loman N., Harbst K., Lindblom A., Arver B., Ehrencrona H., Melin B., Nathanson K. L., Domchek S. M., Rebbeck T., Jakubowska A., Lubinski J., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Cybulski C., Gorski B., Osorio A., Cajal T. R., Fostira F., Andres R., Benitez J., Hamann U., Hogervorst F. B., Rookus M. A., Hoening M. J., Nelen M. R., van der Luijt R. B., van Os T. A., van Asperen C. J., Devilee P., Meijers-Heijboer H. E., Gomez Garcia E. B., Peock S., Cook M., Frost D., Platte R., Leyland J., Evans D. G., Lalloo F., Eeles R., Izatt

- L., Adlard J., Davidson R., Eccles D., Ong K. R., Cook J., Douglas F., Paterson J., Kennedy M. J., Miedzybrodzka Z., Godwin A., Stoppa-Lyonnet D., Buecher B., Belotti M., Tirapo C., Mazoyer S., Barjhoux L., Lasset C., Leroux D., Faivre L., Bronner M., Prieur F., Nogues C., Rouleau E., Pujol P., Coupier I., Frenay M., Hopper J. L., Daly M. B., Terry M. B., John E. M., Buys S. S., Yassin Y., Miron A., Goldgar D., Singer C. F., Tea M. K., Pfeiler G., Dressler A. C., Hansen T. V., Jonson L., Ejlersen B., Barkardottir R. B., Kirchhoff T., Offit K., Piedmonte M., Rodriguez G., Small L., Boggess J., Blank S., Basil J., Azodi M., Toland A. E., Montagna M., Tognazzo S., Agata S., Imyanitov E., Janavicius R., Lazaro C., Blanco I., Pharoah P. D., Sucheston L., Karlan B. Y., Walsh C. S., Olah E., Bozsik A., Teo S. H., Seldon J. L., Beattie M. S., van Rensburg E. J., Sluiter M. D., Diez O., Schmutzler R. K., Wappenschmidt B., Engel C., Meindl A., Ruhl I., Varon-Mateeva R., Kast K., Deissler H., Niederacher D., Arnold N., Gadzicki D., Schonbuchner I., Caldes T., de la H. M., Nevanlinna H., Aittomaki K., Dumont M., Chiquette J., Tischkowitz M., Chen X., Beesley J., Spurdle A. B., Neuhausen S. L., Ding Y. C., Fredericksen Z., Wang X., Pankratz V. S., Couch F., Simard J., Easton D. F., Chenevix-Trench G. Common alleles at 6q25.1 and 1p11.2 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2011, 20 (16): 3304-3321 I.F.08.058/LINEA01/norm_8.0
14. Badano L.P., Muraru D., Onut R., Lestuzzi C., Toso F. Three-dimensional imaging of anomalous origin of the right coronary artery in a young athlete. *Eur J Echocardiogr* 2011, 12 (6): 481- I.F.02.117/LINEA04/norm_2.0
 15. Bearz A., Lleshi A., Perin T., Fratino L., Venturini S., Giacalone A., Sartor I., Berretta M., Sulfaro S., Tirelli U. Small cell lung cancer in an elderly patient: efficacy of somatostatin analog treatment, a case report. *Onkologie* 2011, 34 (3): 117-120 I.F.01.156/LINEA04/norm_1.0
 16. Bearz A., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U. Target therapies in lung cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011, 2011 (-): 921231- I.F.01.225/LINEA04/norm_2.0
 17. Belletti B., Baldassarre G. Stathmin: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer. *Expert Opin Ther Tar* 2011, 15 (11): 1249-1266 I.F.03.649/LINEA01/norm_6.0
 18. Belluco C., De Paoli A., Canzonieri V., Sigon R., Fornasarig M., Buonadonna A., Boz G., Innocente R., Perin T., Cossaro M., Polesel J., De Marchi F. Long-Term Outcome of Patients with Complete Pathologic Response after Neoadjuvant Chemoradiation for cT3 Rectal Cancer: Implications for Local Excision Surgical Strategies. *Ann Surg Oncol* 2011, 18 (13): 3686-3693 I.F.04.182/LINEA04/norm_6.0
 19. Berretta M., Cappellani A., Fiorica F., Nasti G., Frustaci S., Fisichella R., Bearz A., Talamini R., Lleshi A., Tambaro R., Cociolo A., Ristagno M., Bolognese A., Basile F., Meneguzzo N., Berretta S., Tirelli U. FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients: A prospective study. *Arch Gerontol Geriatr* 2011, 52 (1): 89-93 I.F.01.438/LINEA04/norm_2.0
 20. Berretta M., Garlassi E., Cacopardo B., Cappellani A., Guaraldi G., Cocchi S., De Paoli P., Lleshi A., Izzi I., Torresin A., Di Gangi P., Pietrangelo A., Ferrari M., Bearz A., Berretta S., Nasti G., Di Benedetto F., Balestreri L., Tirelli U., Ventura P. Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients: Check Early, Treat Hard. *Oncologist* 2011, 16 (9): 1258-1269 I.F.05.826/LINEA05/norm_6.0
 21. Bertuccio P., La Vecchia C., Silverman D. T., Petersen G. M., Bracci P. M., Negri E., Li D., Risch H. A., Olson S. H., Gallinger S., Miller A. B., Bueno-de-Mesquita H. B., Talamini R., Polesel J., Ghadirian P., Baghurst P. A., Zatonski W., Fontham E. T., Bamlet W. R., Holly E. A., Lucenteforte E., Hassan M., Yu H., Kurtz R. C., Cotterchio M., Su J., Maisonneuve P., Duell E. J., Bosetti C., Boffetta P. Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2011, 22 (6): 1420-1426 I.F.06.452/LINEA02/norm_6.0
 22. Bertuccio P., La Vecchia C., Silverman D. T., Petersen G. M., Bracci P. M., Negri E., Li D., Risch H. A., Olson S. H., Gallinger S., Miller A. B., Bueno-de-Mesquita H. B., Talamini R., Polesel J., Ghadirian P., Baghurst P. A., Zatonski W., Fontham E., Bamlet W. R., Holly E. A., Lucenteforte E., Hassan M., Yu H., Kurtz R. C., Cotterchio M., Su J., Maisonneuve P., Duell E. J., Bosetti C., Boffetta P. Reply to Are cohort data on smokeless tobacco use and pancreatic cancer confounded by alcohol use? *Ann Oncol* 2011, 22 (8): 1931-1932 I.F.06.452/LINEA02/norm_3.0
 23. Bianchi F., Raponi M., Piva F., Viel A., Bearzi I., Galizia E., Bracci R., Belvederesi L., Loretelli C., Brugiati C., Corradini F., Baralle D., Cellerino R. An intronic mutation in MLH1 associated with familial colon and breast cancer. *Fam Cancer* 2011, 10 (1): 27-35 I.F.02.139/LINEA01/norm_2.0
 24. Bidoli E., Montella M., Bruzzone S., De Paoli A., Fusco M., Frova L., Pace M., Pappagallo M., Serraino D. Mortalità per tumori nel Sud Italia, 1999-2003 [Cancer mortality in Southern Italy, 1999-2003]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (3-4): 200-206 I.F.00.636/LINEA02/norm_1.0
 25. Boeri M., Verri C., Conte D., Roz L., Modena P., Facchinetti F., Calabro E., Croce C. M., Pastorino U., Sozzi G. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *P Natl Acad Sci USA* 2011, 108 (9): 3713-3718 I.F.09.771/LINEA04/norm_8.0
 26. Bonciarelli G., Batacchi S., Biffi R., Buononato M., Damascelli B., Ghibauda F., Orsi F., Pittiruti M., Scoppettuolo G., Verze A., Borasi G., De Cicco M., Dosio R., Gazzo P., Maso R., Roman A., Ticha V., Venier G., Blackburn P.,

- Goossens G. A., Bowen S. J., Stas M., Van Boxtel T., Vesely T. M., de Lutio E. GAVeCeLT* consensus statement on the correct use of totally implantable venous access devices for diagnostic radiology procedures. *J Vasc Access* 2011, 12 (4): 292-305 I.F.00.764/LINEA04/norm_1.0
27. Bonifaci N., Palafox M., Pellegrini P., Osorio A., Benitez J., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Roversi G., Barile M., Viel A., Mariette F., Bernard L., Radice P., Kaufman B., Laitman Y., Milgrom R., Friedman E., Saez M. E., Climent F., Soler M. T., Diez O., Balmana J., Lasa A., Ramon Y. C., Miramar M. D., de la H. M., Perez-Segura P., Caldes T., Moreno V., Urruticoechea A., Brunet J., Lazaro C., Blanco I., Pujana M. A., Gonzalez-Suarez E. Evidence for a link between TNFRSF11A and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Tr* 2011, 129 (3): 947-954 I.F.04.859/LINEA01/norm_3.0
 28. Bravi F., Polesel J., Bosetti C., Talamini R., Negri E., Dal Maso L., Serraino D., La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and the risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2011, 22 (1): 202-206 I.F.06.452/LINEA02/norm_6.0
 29. Bulian P., Tarnani M., Rossi D., Forconi F., Del Poeta G., Bertoni F., Zucca E., Montillo M., Pozzato G., Deaglio S., D'Arena G., Efremov D., Marasca R., Lauria F., Gattei V., Gaidano G., Laurenti L. Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol* 2011, 29 (2): 91-99 I.F.02.258/LINEA02/norm_2.0
 30. Buzzoni C., [as collaborators of AIRTUM Working Group], Serraino D. [Population ageing effect on number of cancer cases: Italian cancer registries data]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (3-4): 216-221 I.F.00.636/LINEA02/norm_0.2
 31. Cabibbo G., Rolle E., De Giorgio M., Genco C., Pressiani T., Spada F., Sacco R., [as member of HCC Working Group], Cannizzaro R. Management of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Expert Rev Anticanc* 2011, 11 (12): 1-10 I.F.02.976/LINEA04/norm_0.8
 32. Caggiari L., Toffoli G., De Re V., Orzes N., Spina M., De Zorzi M., Maiero S., Cannizzaro R., Canzonieri V. KIR/HLA combination associated with the risk of complications in celiac disease. *Int J Biol Marker* 2011, 26 (4): 221-228 I.F.01.260/LINEA04/norm_2.0
 33. Calabro L., Sigalotti L., Fonsatti E., Bertocci E., Di Giacomo A. M., Danielli R., Cutaia O., Colizzi F., Covre A., Mutti L., Natali P. G., Maio M. Expression and regulation of B7-H3 immunoregulatory receptor, in human mesothelial and mesothelioma cells: immunotherapeutic implications. *J Cell Physiol* 2011, 226 (10): 2595-2600 I.F.03.986/LINEA01/norm_6.0
 34. Capello D., Gloghini A., Martini M., Spina M., Tirelli U., Bertoni F., Rinaldi A., Morra E., Rambaldi A., Sinigaglia F., Larocca L. M., Carbone A. Mutations of CD79A, CD79B and EZH2 genes in immunodeficiency-related non-Hodgkin lymphomas. *Brit J Haematol* 2011, 152 (6): 777-780 I.F.04.942/LINEA05/norm_3.0
 35. Cappellani A., Di Vita M., Lo Menzo E., Zanghi A., Lanzafame S., Veroux P., Zanet E., Cavallaro A., Berretta M. Muscular metastasis from mesocolic and duodenal leiomyosarcoma. A case report and a review of the literature. *Ann Ital Chir* 2011, 82 (5): 383-387 I.F.00.225
 36. Carbone A., Gloghini A. Coexisting follicular and mantle cell lymphoma with each having an in situ component. *Am J Clin Pathol* 2011, 136 (3): 481-483 I.F.02.504/LINEA03/norm_2.0
 37. Carbone A., Spina M., Gloghini A., Tirelli U. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: Pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol* 2011, 86 (2): 170-179 I.F.03.576/LINEA03/norm_6.0
 38. Carbone A., Santoro A. How I treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. *Blood* 2011, 117 (15): 3954-3960 I.F.10.558/LINEA03/norm_8.0
 39. Carbone A., Gloghini A. Intrafollicular neoplasia/"in situ" lymphoma: A proposal for morphology and immunodiagnostic classification. *Am J Hematol* 2011, 86 (8): 633-639 I.F.03.576/LINEA03/norm_6.0
 40. Carbone A., Della Libera D., Zannier L., Selva A., Ceolin P., Gualeni A., Canal B., Gloghini A. In situ follicular lymphoma associated with overt B- or T-cell lymphomas in the same lymph node. *Am J Hematol* 2011, 86 (12): E66-E70 I.F.03.576/LINEA03/norm_3.0
 41. Cattaruzza L., Fregona D., Mongiat M., Ronconi L., Fassina A., Colombatti A., Aldinucci D. Antitumor activity of gold(III)-dithiocarbamate derivatives on prostate cancer cells and xenografts. *Int J Cancer* 2011, 128 (1): 206-215 I.F.04.926/LINEA01/norm_6.0
 42. Catucci I., Verderio P., Pizzamiglio S., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Roversi G., Ripamonti C. B., Pasini B., Barile M., Viel A., Giannini G., Papi L., Varesco L., Martayan A., Riboni M., Volorio S., Radice P., Peterlongo P. The CASP8 rs3834129 polymorphism and breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Tr* 2011, 125 (3): 855-860 I.F.04.859/LINEA01/norm_6.0
 43. Cavallaro A., Berretta M., Lo Menzo E., Cavallaro V., Zanghi A., Di Vita M., Cappellani A. Cystic peritoneal mesothelioma: report of a case. *Surg Today* 2011, 41 (1): 141-146 I.F.01.057/LINEA04/norm_2.0

44. Cecchin E., Agostini M., Pucciarelli S., De Paoli A., Canzonieri V., Sigon R., De Mattia E., Friso M. L., Biason P., Visentin M., Nitti D., Toffoli G. Tumor response is predicted by patient genetic profile in rectal cancer patients treated with neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Pharmacogenomics J* 2011, 11 (3): 214-226 I.F.04.306/LINEA04/norm_6.0
45. Cecco S., Muraro E., Giacomini E., Martorelli D., Lazzarini R., Baldo P., Dolcetti R. Cancer Vaccines in Phase II/III Clinical Trials: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Cancer Drug Tar* 2011, 11 (1): 85-102 I.F.04.771/LINEA04/norm_6.0
46. Celeghini C., Voltan R., Rimondi E., Gattei V., Zauli G. Perifosine selectively induces cell cycle block and modulates retinoblastoma and E2F1 protein levels in p53 mutated leukemic cell lines. *Invest New Drug* 2011, 29 (2): 392-395 I.F.03.007/LINEA01/norm_4.0
47. Celio L., Frustaci S., Denaro A., Buonadonna A., Ardizzoia A., Piazza E., Fabi A., Capobianco A. M., Isa L., Cavanna L., Bertolini A., Bichisao E., Bajetta E. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011, 19 (8): 1217-1225 I.F.02.058/LINEA04/norm_6.0
48. Chen D., Truong T., Gaborieau V., Byrnes G. B., Chabrier A., Chuang S. C., Olshan A. F., Weissler M. C., Luo J., Romkes M., Buch S., Nukui T., Franceschi S., Herrero R., Talamini R., Kelsey K. T., Christensen B. C., McClean M. D., Lacko M., Manni J. J., Peters W. H., Lubinski J., Trubicka J., Lener M. R., Muscat J. E., Lazarus P., Wei Q., Sturgis E. M., Zhang Z. F., Chang S. C., Wang L. E., Schwartz S. M., Chen C., Benhamou S., Lagiou P., Holcatova I., Richiardi L., Kjaerheim K., Agudo A., Castellsague X., Macfarlane T. V., Barzan L., Canova C., Thakker N. S., Conway D. I., Znaor A., Healy C. M., Ahrens W. H., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Fabianova E., Bucur A., Bencko V., Foretova L., Janout V., Curado M. P., Koifman S., Menezes A. M., Wunsch-Filho V., Eluf-Neto J., Fernandez L., Boccia S. N., Hashibe M., Hayes R. B., Boffetta P. A., Brennan P., McKay J. D. A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidem Biomar* 2011, 20 (4): 658-664 I.F.04.190/LINEA01/norm_6.0
49. Corona G., Elia C., Casetta B., Frustaci S., Toffoli G. High-throughput plasma docetaxel quantification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chim ACTA* 2011, 412 (3-4): 358-364 I.F.02.388/LINEA04/norm_6.0
50. Dal Bo M., Del Giudice I., Bomben R., Capello D., Bertoni F., Forconi F., Laurenti L., Rossi D., Zucchetto A., Pozzato G., Marasca R., Efremov D. G., Guarini A., Del Poeta G., Foa R., Gaidano G., Gattei V. B-cell receptor, clinical course and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia: the growing saga of the IGHV3 subgroup gene usage. *Brit J Haematol* 2011, 153 (1): 3-14 I.F.04.942/LINEA03/norm_6.0
51. Dal Bo M., Rossi F. M., Rossi D., Deambrogi C., Bertoni F., Del Giudice I., Palumbo G., Nanni M., Rinaldi A., Kwee I., Tissino E., Corradini G., Gozzetti A., Cencini E., Ladetto M., Coletta A. M., Luciano F., Bulian P., Pozzato G., Laurenti L., Forconi F., Di Raimondo F., Marasca R., Del Poeta G., Gaidano G., Foa R., Guarini A., Gattei V. 13q14 Deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Gene Chromosome Canc* 2011, 50 (8): 633-643 I.F.03.990/LINEA03/norm_6.0
52. Dal Maso L., Lise M., Zambon P., Falcini F., Crocetti E., Serraino D., Cirilli C., Zanetti R., Vercelli M., Ferretti S., Stracci F., De Lisi V., Busco S., Tagliabue G., Budroni M., Tumino R., Giacomini A., Franceschi S. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 2011, 22 (4): 957-963 I.F.06.452/LINEA02/norm_6.0
53. Dal Maso L., Tavani A., Zucchetto A., Montella M., Ferraroni M., Negri E., Polesel J., Decarli A., Talamini R., La Vecchia C., Franceschi S. Anthropometric measures at different ages and endometrial cancer risk. *Brit J Cancer* 2011, 104 (7): 1207-1213 I.F.04.831/LINEA02/norm_6.0
54. Dal Maso L., De Angelis R., Guzzinati S. I numeri dell'AIRTUM: giovani italiani che convivono con un tumore sono quasi decentomila [AIRTUM Numbers: 200 000 young Italians live with cancer.]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (1): 59- I.F.00.636/LINEA02/norm_1.0
55. Dal Maso L., Lise M., Franceschi S. 1991-2005: aumenta la sorveglianza, raddoppiano i tumori della tiroide [1991-2005: surveillance increases and thyroid cancer incidence doubles.]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (2): 161- I.F.00.636/LINEA02/norm_1.0
56. Danussi C., Petrucco A., Wassermann B., Pivetta E., Modica T. M. E., Del Bel Belluz L., Colombatti A., Spessotto P. EMILIN1- α 4/ α 9 integrin interaction inhibits dermal fibroblast and keratinocyte proliferation. *J Cell Biol* 2011, 195 (1): 131-145 I.F.09.921/LINEA01/norm_8.0
57. De Luca A., Gallo M., Aldinucci D., Ribatti D., Lamura L., D'Alessio A., De Filippi R., Pinto A., Normanno N. Role of the EGFR ligand/receptor system in the secretion of angiogenic factors in mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2011, 226 (8): 2131-2138 I.F.03.986/LINEA01/norm_6.0
58. De Pas T., Rosati G., Spitaleri G., Boni C., Tucci A., Frustaci S., Scalapogna R., Radice D., Boselli S., Toffalorio F., Catania C., Noberasco C., Delmonte A., Vecchio F., De Braud F. Optimizing Clinical Care in Patients with

Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study of a New Schedule of High-Dose Continuous Infusion Ifosfamide and Doxorubicin Combination. *Chemotherapy* 2011, 57 (3): 217-224 I.F.02.108/LINEA04/norm_2.0

59. De Vita F., Orditura M., Martinelli E., Vecchione L., Innocente R., Sileni V. C., Pinto C., Di Maio M., Farella A., Troiani T., Morgillo F., Napolitano V., Ancona E., Di Martino N., Ruol A., Galizia G., Del Genio A., Ciardiello F. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Brit J Cancer* 2011, 104 (3): 427-432 I.F.04.831/LINEA04/norm_3.0
60. Del Pup L. Which kind of sampling device in gynaecologic cancer follow up? *Radiation & Oncology* 2011,
61. Del Pup L. Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecological Endocrinology* 2011,
62. Di Benedetto F., Berretta M., D'Amico G., Montalti R., De Ruvo N., Cautero N., Guerrini G. P., Ballarin R., Spaggiari M., Tarantino G., Di Sandro S., Pecchi A., Luppi G., Gerunda G. E. Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011, 59 (12): 2282-2290 I.F.03.913/LINEA04/norm_6.0
63. Di Benedetto F., Tarantino G., Montalti R., Ballarin R., D'Amico G., Berretta M., Gerunda G. E. Sorafenib before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: risk or give up. *Transpl Int* 2011, 24 (11): e97- I.F.03.211/LINEA04/norm_3.0
64. Di Francia R., Berretta M., Catapano O., Canzoniero L. M., Formisano L. Molecular diagnostics for pharmacogenomic testing of fluoropyrimidine based-therapy: costs, methods and applications. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49 (7): 1105-1111 I.F.02.069/LINEA04/norm_4.0
65. Di Vita M., Zanghi A., Lanzafame S., Cavallaro A., Piccolo G., Berretta M., Grosso G., Cappellani A. Gallbladder metastases of breast cancer: from clinical-pathological patterns to diagnostic and therapeutic strategy. *Clin Ter* 2011, 162 (5): 451-456 I.F.00.257/LINEA04/norm_0.5
66. Dondog B., Lise M., Dondov O., Baldandorj B., Franceschi S. Hepatitis B and C virus infections in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Mongolia. *Eur J Cancer Prev* 2011, 20 (1): 33-39 I.F.02.536/LINEA05/norm_4.0
67. Fabbri G., Rasi S., Rossi D., Trifonov V., Khiabani H., Ma J., Grunn A., Fangazio M., Capello D., Monti S., Cresta S., Gargiulo E., Forconi F., Guarini A., Arcaini L., Paulli M., Laurenti L., Larocca L. M., Marasca R., Gattei V., Oscier D., Bertoni F., Mullighan C. G., Foa R., Pasqualucci L., Rabadan R., Dalla-Favera R., Gaidano G. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med* 2011, 208 (7): 1389-1401 I.F.14.776/LINEA03/norm_10.0
68. Fabris M., De Vita S., Pasini E., Quartuccio L., Pontarini E., Lombardi S., Fabro C., Sarzi-Puttini P., Pellerito R., Benucci M., Morassi P., Biasi D., Curcio F., Dolcetti R. Chlamydomyces psittaci subclinical infection in chronic polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29 (6): 977-982 I.F.02.358/LINEA05/norm_2.0
69. Ferretti S., Crocetti E., Buzzoni C., [as collaborators of AIRTUM Working Group], Serraino D. [Italian cancer figures: North and South are getting closer]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (5-6 Suppl 2): 96-99 I.F.00.636/LINEA02/norm_0.2
70. Franceschi S., Lise M., Trepo C., Berthillon P., Chuang S. C., Nieters A., Travis R. C., Vermeulen R., Overvad K., Tjonneland A. M., Olsen A., Bergmann M., Boeing H., Kaaks R., Becker N., Trichopoulou A., Lagiou P., Bamia C., Palli D., Sieri S. A., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Bueno-de-Mesquita H. B., Peeters P. H., Rodriguez L., Lujan B. L., Dorransoro M., Sanchez M. J., Navarro C., Barricarte G. A., Regner S., Borgquist S., Melin B., Hallmans G., Khaw K. T., Wareham N. J., Rinaldi S., Hainaut P., Riboli E., Vineis P. Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidem Biomar* 2011, 20 (1): 208-214 I.F.04.190/LINEA05/norm_6.0
71. Franchin G., Vaccher E., Talamini R., Politi D., Gobitti C., Minatel E., Lleshi A., Sartor G., Mascarini M., Abu Rumeileh I., Trovò M. G., Barzan L. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)/Tomotherapy following neoadjuvant chemotherapy in stage IIB-IVA/B undifferentiated nasopharyngeal carcinomas (UCNT): A mono-institutional experience. *Oral Oncol* 2011, 47 (9): 905-909 I.F.02.871/LINEA04/norm_6.0
72. Fratta E., Coral S., Covre A., Parisi G., Colizzi F., Danielli R., Nicolay H. J. M., Sigalotti L., Maio M. The biology of cancer testis antigens: Putative function, regulation and therapeutic potential. *Mol Oncol* 2011, 5 (2): 164-182 I.F.04.250/LINEA01/norm_6.0
73. Frega A., Scirpa P., Sopracordevole F., Biamonti A., Bianchi P., De Sanctis L., Lorenzon L., Pacchiarotti A., French D., Moscarini M. Impact of human papillomavirus infection on the neovaginal and vulval tissues of women who underwent surgical treatment for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2011, 96 (4): 969-973 I.F.03.122/LINEA05/norm_3.0
74. Frega A., Sopracordevole F., Scirpa P., Biamonti A., Lorenzon L., Scarani S., De Sanctis L., Pacchiarotti A., Moscarini M., French D. The re-infection rate of high-risk HPV and the recurrence rate of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) usual type after surgical treatment. *Med Sci Monitor* 2011, 17 (9): CR532-CR535 I.F.01.699/LI-

75. Gallus S., Turati F., Tavani A., Polesel J., Talamini R., Franceschi S., La Vecchia C. Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Cause Control* 2011, 22 (1): 33-39 I.F.02.789/LINEA02/norm_6.0
76. Gasparini P., Facchinetti F., Boeri M., Lorenzetto E., Livio A., Gronchi A., Ferrari A., Massimino M., Spreafico F., Giangaspero F., Forni M., Maestro R., Alaggio R., Pilotti S., Collini P., Modena P., Sozzi G. Prognostic determinants in epithelioid sarcoma. *Eur J Cancer* 2011, 47 (2): 287-295 I.F.04.944/LINEA04/norm_6.0
77. Gasparotto D., Polesel J., Marzotto A., Colladel R., Piccinin S., Modena P., Grizzo A., Sulfaro S., Serraino D., Barzan L., Doglioni C., Maestro R. Overexpression of TWIST2 correlates with poor prognosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Oncotarget* 2011, 2 (12): 1165-1175 I.F.04.784/LINEA01/norm_6.0
78. Gianni L., Dafni U., Gelber R. D., Azambuja E., Muehlbauer S., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Baselga J., Jackisch C., Cameron D., Mano M., Pedrini J. L., Veronesi A., Mendiola C., Pluzanska A., Semiglazov V., Vrdoljak E., Eckart M. J., Shen Z., Skiadopoulou G., Procter M., Pritchard K. I., Piccart-Gebhart M. J., Bell R. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011, 12 (3): 236-244 I.F.17.764/LINEA04/norm_15.0
79. Gianotti N., Galli L., Zazzi M., Ghisetti V., Bonora S., Micheli V., Meraviglia P., Corsi P., Bruzzone B., Menzo S., Di Giambenedetto S., De Luca A., Filice G., Penco G., Castagna A., [as collaborators of the ARCA database initiative], Zanussi S. No pol mutation is associated independently with the lack of immune recovery in patients infected with HIV and failing antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2011, 83 (3): 391-398 I.F.02.895/LINEA05/norm_0.8
80. Giorda G., Boz G., Gadducci A., Lucia E., De Piero G., De Paoli A., Innocente R., Trovò M., Sorio R., Campagnutta E. Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: Chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial. *Ejso-Eur J Surg Onc* 2011, 37 (5): 442-447 I.F.02.772/LINEA04/norm_6.0
81. Girelli C.M., Maiero S., Porta P., Cannizzaro R. Small Bowel Capsule Endoscopy Performance in Octogenarians: A Case-Control Study. *J Gerontol A-Biol* 2011, 66 (1): 68-73 I.F.03.988/LINEA04/norm_6.0
82. Girolamo F., Ferrara G., Strippoli M., Rizzi M., Errede M., Trojano M., Perris R., Roncali L., Svelto M., Mennini T., Virgintino D. Cerebral cortex demyelination and oligodendrocyte precursor response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis* 2011, 43 (3): 678-689 I.F.05.403
83. Gobitti C., Borsatti E., Arcicasa M., Roncadin M., Franchin G., Minatel E., Skrap M., Zanotti B., Tuniz F., Cimitan M., Capra E., Drigo A., Trovò M. G. Treatment of recurrent high-grade gliomas with GliSite brachytherapy: a prospective mono-institutional Italian experience. *Tumori* 2011, 97 (5): 614-619 I.F.01.014/LINEA04/norm_1.0
84. Hamai A., Duperrier-Amouriaux K., Pignon P., Raimbaud I., Memeo L., Colarossi C., Canzonieri V., Perin T., Classe J. M., Campone M., Jezequel P., Campion L., Ayyoub M., Valmori D. Antibody Responses to NY-ESO-1 in Primary Breast Cancer Identify a Subtype Target for Immunotherapy. *PLoS ONE* 2011, 6 (6): e21129- I.F.04.411/LINEA04/norm_3.0
85. Hamai A., Memeo L., Colarossi C., Canzonieri V., Perin T., Ayyoub M., Valmori D. Expression of MAGE-A antigens is frequent in triple-negative breast cancers but does not correlate with that of basal-like markers. *Ann Oncol* 2011, 22 (4): 986-987 I.F.06.452/LINEA04/norm_3.0
86. Huang E.X., Hope A. J., Lindsay P. E., Trovò M., El Naqa I., Deasy J. O., Bradley J. D. Heart irradiation as a risk factor for radiation pneumonitis. *Acta Oncol* 2011, 50 (1): 51-60 I.F.03.137/LINEA04/norm_2.0
87. Karlsson P., Cole B. F., Colleoni M., Roncadin M., Chua B. H., Murray E., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gruber G. Timing of Radiotherapy and Outcome in Patients Receiving Adjuvant Endocrine Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2011, 80 (2): 398-402 I.F.04.503/LINEA04/norm_3.0
88. Karlsson P., Sun Z., Braun D., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Rabaglio M., Gelber R. D., Crivellari D., Collins J., Murray E., Zaman K., Colleoni M., Gusterson B. A., Viale G., Regan M. M., Coates A. S., Goldhirsch A. Long-term results of International Breast Cancer Study Group Trial VIII: adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2011, 22 (10): 2216-2226 I.F.06.452/LINEA04/norm_6.0
89. Kwee I., Rancoita P. M., Rinaldi A., Ferreri A. J., Bhagat G., Gascoyne R., Canzonieri V., Gaidano G., Doglioni C., Zucca E., Ponzoni M., Bertoni F. Genomic profiles of MALT lymphomas: variability across anatomic sites. *Haematol-Hematol J* 2011, 96 (7): 1064-1066 I.F.06.532/LINEA03/norm_6.0
90. Lee C.K., Gurney H., Brown C., Sorio R., Donadello N., Tulunay G., Meier W., Bacon M., Maenpaa J., Petru E., Reed N., Gebiski V., Pujade-Lauraine E., Lord S., Simes R. J., Friedlander M. Carboplatin-paclitaxel-induced leukopenia and neuropathy predict progression-free survival in recurrent ovarian cancer. *Brit J Cancer* 2011, 105 (3): 360-365 I.F.04.831/LINEA04/norm_6.0
91. Lestuzzi C., Bearz A., Lafaras C., Gralec R., Cervesato E., Tomkowski W., Debiasio M., Viel E., Bishiniotis T., Platogiannis D. N., Buonadonna A., Tartuferi L., Piazza R., Tumolo S., Berretta M., Santini F., Imazio M. Neoplastic

- pericardial disease in lung cancer: Impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. *Lung Cancer* 2011, 72 (3): 340-347 I.F.03.356/LINEA04/norm_6.0
92. Lestuzzi C., Tartuferi L., Corona G. Capecitabine (and 5 Fluorouracil) Cardiotoxicity. Metabolic Considerations. *Breast J* 2011, 17 (5): 564-565 I.F.01.425/LINEA04/norm_1.0
 93. Linda A., Trovò M., Bradley J. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: A timeline and pattern of CT changes. *Eur J Radiol* 2011, 79 (1): 147-154 I.F.02.941/LINEA04/norm_4.0
 94. Lipworth L., Zucchetto A., Bosetti C., Franceschi S., Talamini R., Serraino D., McLaughlin J. K., La Vecchia C., Negri E. Diabetes mellitus and other medical conditions and pancreatic cancer: a case-control study. *Diabetes-Metab Res* 2011, 27 (3): 255-261 I.F.03.094/LINEA02/norm_4.0
 95. Lorch A., Bascoul-Mollevis C., Kramar A., Einhorn L., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Flechon A., Margolin K., Lotz J. P., Germa-Lluch J. R., Powles T., Kollmannsberger C., Beyer J., [contributing], Berretta M. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011, 29 (16): 2178-2184 I.F.18.970/LINEA04/norm_3.0
 96. Lubin J.H., Muscat J., Gaudet M. M., Olshan A. F., Curado M. P., Dal Maso L., Wunsch-Filho V., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Castellsague X., Zhang Z. F., Smith E., Fernandez L., Matos E., Franceschi S., Fabianova E., Rudnai P., Purdue M. P., Mates D., Wei Q., Herrero R., Kelsey K., Morgenstern H., Shangina O., Koifman S., Lissowska J., Levi F., Daudt A. W., Neto J. E., Chen C., Lazarus P., Winn D. M., Schwartz S. M., Boffetta P., Brennan P., Menezes A., Vecchia C. L., McClean M., Talamini R., Rajkumar T., Hayes R. B., Hashibe M. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Cause Control* 2011, 22 (9): 1217-1231 I.F.02.789/LINEA02/norm_6.0
 97. Lucchetti C., Rizzolio F., Castronovo M., Toffoli G. Research highlights. Protein kinase D3 is the genetic sensitizer of RAF inhibitor RAF265 in melanoma cells. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1380- I.F.03.876/LINEA04/norm_3.0
 98. Lucchetti C., Rizzolio F., Castronovo M., Toffoli G. Research highlights. Overcoming BRAF resistance to PLX4032 by AKT inhibition in PTEN-deficient melanoma cells. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1381- I.F.03.876/LINEA04/norm_3.0
 99. Lucchetti C., Rizzolio F., Castronovo M., Toffoli G. Research highlights. PI3K/AKT/mTOR inhibitors would require PI3KCA-mutation analysis. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1382- I.F.03.876/LINEA04/norm_3.0
 100. Lucchetti C., Rizzolio F., Castronovo M., Toffoli G. Research highlights. Mcl1 and FBW7 as new predictive candidate biomarkers of anti-tubulin agents. *Pharmacogenomics* 2011, 12 (10): 1379- I.F.03.876/LINEA04/norm_3.0
 101. Lucenteforte E., Zucchetto A., Bosetti C., Talamini R., Negri E., Serraino D., Franceschi S., Lipworth L., La Vecchia C. Reproductive and Hormonal Factors and Pancreatic Cancer Risk in Women. *Pancreas* 2011, 40 (3): 460-463 I.F.02.607/LINEA02/norm_4.0
 102. Magazzino F., Katsaros D., Ottaiano A., Gadducci A., Pisano C., Sorio R., Rabaiotti E., Scambia G., Cormio G., Scarampi L., Greggi S., Savarese A., Marinaccio M., Scillo P., Pignata S. Surgical and Medical Treatment of Clear Cell Ovarian Cancer: Results From the Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2011, 21 (6): 1063-1070 I.F.01.558/LINEA04/norm_2.0
 103. Magro G., Cataldo I., Amico P., Torrisi A., Vecchio G. M., Parenti R., Asioli S., Recupero D., D'Agata V., Mucignat M. T., Perris R. Aberrant Expression of Tfr1/CD71 in Thyroid Carcinomas Identifies a Novel Potential Diagnostic Marker and Therapeutic Target. *Thyroid* 2011, 21 (3): 267-277 I.F.04.327/LINEA01/norm_3.0
 104. Marcos-Gragera R., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R., Maynadie M., Luminari S., Ferretti S., Johannesen T. B., Sankila R., Karjalainen-Lindsberg M. L., Simonetti A., Martos M. C., Raphael M., Giraldo P., Sant M., [as collaborators of HAEMACARE Working Group], Serraino D. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematol-Hematol J* 2011, 96 (5): 720-728 I.F.06.532/LINEA02/norm_1.2
 105. Martrat G., Maxwell C. A., Tominaga E., Porta M., Bonifaci N., Gomez-Baldo L., Bogliolo M., Lazaro C., Blanco I., Brunet J., Aguilar H., Fernandez-Rodriguez J., Seal S., Renwick A., Rahman N., Kuhl J., Neveling K., Schindler D., Ramirez M. J., Castella M., Hernandez G., Embrace E. S., Easton D. F., Peock S., Cook M., Oliver C. T., Frost D., Platte R., Evans D. G., Lalloo F., Eeles R., Izatt L., Chu C., Davidson R., Ong K. R., Cook J., Douglas F., Hodgson S., Brewer C., Morrison P. J., Porteous M., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Roversi G., Barile M., Viel A., Pasini B., Ottini L., Putignano A. L., Savarese A., Bernard L., Radice P., Healey S., Spurdle A., Chen X., Beesley J., Kconfab K. C., Rookus M. A., Verhoef S., Tilanus-Linthorst M. A., Vreeswijk M. P., Asperen C. J., Bodmer D., Ausems M. G., van Os T. A., Blok M. J., Meijers-Heijboer H. E., Hogervorst F. B., Hebon H. B., Goldgar D. E., Buys S., John E. M., Miron A., Southey M., Daly M. B., Bcfr B. C., Swe-Brca

- S. B., Harbst K., Borg A., Rantala J., Barbany-Bustinza G., Ehrencrona H., Stenmark-Askmal M., Kaufman B., Laitman Y., Milgrom R., Friedman E., Domchek S. M., Nathanson K. L., Rebbeck T. R., Johannsson O. T., Couch F. J., Wang X., Fredericksen Z., Cuadras D., Moreno V., Pientka F. K., Depping R., Caldes T., Osorio A., Benitez J., Bueren J., Heikkinen T., Nevanlinna H., Hamann U., Torres D., Caligo M. A., Godwin A. K., Imyanitov E. N., Janavicius R., Gemo G. G., Sinilnikova O. M., Stoppa-Lyonnet D., Mazoyer S., Verny-Pierre C., Castera L., de Pauw A., Bignon Y. J., Uhrhammer N., Peyrat J. P., Vennin P., Fert F. S., Collonge-Rame M. A., Mortemousque I., McGuffog L., Chenevix-Trench G., Pereira-Smith O. M., Antoniou A. C., Ceron J., Tominaga K., Surrallés J., Pujana M. A. Exploring the link between MORF4L1 and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011, 13 (2): R40- I.F.05.785/LINEA01/norm_6.0
106. Massi D., Cesinaro A. M., Tomasini C., Paglierani M., Bettelli S., Dal Maso L., Simi L., Salvianti F., Pinzani P., Orlando C., De Giorgi V., Lukic S., Maiorana A., Santucci M., Canzonieri V. Atypical Spitzoid melanocytic tumors: A morphological, mutational, and FISH analysis. *Am J Dermatopath* 2011, 64 (5): 919-935 I.F.01.263/LINEA04/norm_2.0
107. Massimino M., Solero C. L., Garre M. L., Biassoni V., Cama A., Genitori L., Di Rocco C., Sardi I., Viscardi E., Modena P., Potepan P., Barra S., Scarzello G., Galassi E., Giangaspero F., Antonelli M., Gandola L. Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience. *J Neurosurg-Pediatr* 2011, 8 (3): 246-250 I.F.01.098/LINEA04/norm_2.0
108. Massimino M., Gandola L., Barra S., Giangaspero F., Casali C., Potepan P., Di Rocco C., Nozza P., Collini P., Viscardi E., Bertin D., Biassoni V., Cama A., Milanaccio C., Modena P., Balter R., Tamburrini G., Peretta P., Mascarin M., Scarzello G., Fidani P., Milano G. M., Sardi I., Genitori L., Garre M. L. Infant Ependymoma in a 10-year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) Experience with Omitted or Deferred Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2011, 80 (3): 807-814 I.F.04.503/LINEA04/norm_6.0
109. Maxwell C.A., Benitez J., Gomez-Baldo L., Osorio A., Bonifaci N., Fernandez-Ramires R., Costes S. V., Guino E., Chen H., Evans G. J., Mohan P., Catala I., Petit A., Aguilar H., Villanueva A., Aytes A., Serra-Musach J., Rennert G., Lejbkowitz F., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Ripamonti C. B., Bonanni B., Viel A., Allavena A., Bernard L., Radice P., Friedman E., Kaufman B., Laitman Y., Dubrovsky M., Milgrom R., Jakubowska A., Cybulski C., Gorski B., Jaworska K., Durda K., Sukiennicki G., Lubinski J., Shugart Y. Y., Domchek S. M., Letrero R., Weber B. L., Hogervorst F. B., Rookus M. A., Collee J. M., Devilee P., Ligtenberg M. J., van der Luijt R. B., Aalfs C. M., Waisfisz Q., Wijnen J., van Roozendaal C. E., Easton D. F., Peock S., Cook M., Oliver C., Frost D., Harrington P., Evans D. G., Lalloo F., Eeles R., Izatt L., Chu C., Eccles D., Douglas F., Brewer C., Nevanlinna H., Heikkinen T., Couch F. J., Lindor N. M., Wang X., Godwin A. K., Caligo M. A., Lombardi G., Loman N., Karlsson P., Ehrencrona H., von Wachenfeldt A., Bjork B. R., Hamann U., Rashid M. U., Lasa A., Caldes T., Andres R., Schmitt M., Assmann V., Stevens K., Offit K., Curado J., Tilgner H., Guigo R., Aiza G., Brunet J., Castellsague J., Martrat G., Urruticoechea A., Blanco I., Tihomirova L., Goldgar D. E., Buys S., John E. M., Miron A., Southey M., Daly M. B., Schmutzler R. K., Wappenschmidt B., Meindl A., Arnold N., Deissler H., Varon-Mateeva R., Sutter C., Niederacher D., Imyanitov E., Sinilnikova O. M., Stoppa-Lyonne D., Mazoyer S., Verny-Pierre C., Castera L., de Pauw A., Bignon Y. J., Uhrhammer N., Peyrat J. P., Vennin P., Fert F. S., Collonge-Rame M. A., Mortemousque I., Spurdle A. B., Beesley J., Chen X., Healey S., Barcellos-Hoff M. H., Vidal M., Gruber S. B., Lazaro C., Capella G., McGuffog L., Nathanson K. L., Antoniou A. C., Chenevix-Trench G., Fleisch M. C., Moreno V., Pujana M. A. Interplay between BRCA1 and RHAMM Regulates Epithelial Apicobasal Polarization and May Influence Risk of Breast Cancer. *PLoS Biol* 2011, 9 (11): e1001199- I.F.12.472/LINEA01/norm_10.0
110. McKay J.D., Truong T., Gaborieau V., Chabrier A., Chuang S. C., Byrnes G., Zaridze D., Shangina O., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Bucur A., Bencko V., Holcatova I., Janout V., Foretova L., Laggiou P., Trichopoulos D., Benhamou S., Bouchardy C., Ahrens W., Merletti F., Richiardi L., Talamini R., Barzan L., Kjaerheim K., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Simonato L., Canova C., Agudo A., Castellsague X., Lowry R., Conway D. I., McKinney P. A., Healy C. M., Toner M. E., Znaor A., Curado M. P., Koifman S., Menezes A., Wunsch-Filho V., Neto J. E., Garrote L. F., Boccia S., Cadoni G., Arzani D., Olshan A. F., Weissler M. C., Funkhouser W. K., Luo J., Lubinski J., Trubicka J., Lener M., Oszutowska D., Schwartz S. M., Chen C., Fish S., Doody D. R., Muscat J. E., Lazarus P., Gallagher C. J., Chang S. C., Zhang Z. F., Wei Q., Sturgis E. M., Wang L. E., Franceschi S., Herrero R., Kelsey K. T., McClean M. D., Marsit C. J., Nelson H. H., Romkes M., Buch S., Nukui T., Zhong S., Lacko M., Manni J. J., Peters W. H., Hung R. J., McLaughlin J., Vatten L., Njolstad I., Goodman G. E., Field J. K., Liloglou T., Vineis P., Clavel-Chapelon F., Palli D., Tumino R., Krogh V., Panico S., Gonzalez C. A., Quiros J. R., Martinez C., Navarro C., Ardanaz E., Larranaga N., Khaw K. T., Key T., Bueno-de-Mesquita H. B., Peeters P. H., Trichopoulou A., Linseisen J., Boeing H., Hallmans G., Overvad K., Tjonneland A., Kumle M., Riboli E., Valk K., Voodern T., Metspalu A., Zelenika D., Boland A., Delepine M., Foglio M., Lechner D., Blanche H., Gut I. G., Galan P., Heath S., Hashibe M., Hayes R. B., Boffetta P., Lathrop M., Brennan P. A Genome-Wide Association Study of Upper Aerodigestive Tract Cancers Conducted within the INHANCE Consortium. *PLoS Genet* 2011, 7 (3): e1001333- I.F.09.543/LINEA02/norm_8.0
111. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., Zanovello P., Rosato A. Immunotherapy for EBV-associated malignancies. *Int J*

- Hematol 2011, 93 (3): 281-293 I.F.01.324/LINEA05/norm_1.0
112. Merz M., Bohm-Weigert M., Braun S., Cooper P. C., Fischer R., Hickey K., Steffan A., Kemkes-Matthes B., Kitchen S. Clinical multicenter evaluation of a new FXa-based Antithrombin assay. *Int J Lab Hematol* 2011, 33 (5): 498-506 I.F.01.368/LINEA03/norm_1.0
 113. Michieli M., Mazzucato M., Tirelli U., De Paoli P. Stem cell transplantation for lymphoma patients with HIV infection. *Cell Transplant* 2011, 20 (3): 351-370 I.F.06.204/LINEA03/norm_6.0
 114. Montella M., Polesel J., Talamini R., Crispo A., Giuduce A., Izzo F., Vecchia C. L. RE: Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the united states: a study in the SEER-medicare database [Metabolic syndrome is Also a Risk Factor for Primary Liver Cancer in Patients Younger than 65 Years of Age?]. *Hepatology* 2011, 54 (6): 2277-2278 I.F.10.885/LINEA02/norm_4.0
 115. Muraro E., Martorelli D., Turchet E., Miolo G., Scalone S., Comaro E., Talamini R., Mastorci K., Lombardi D., Perin T., Carbone A., Veronesi A., Crivellari D., Dolcetti R. A different immunologic profile characterizes patients with HER-2-overexpressing and HER-2-negative locally advanced breast cancer: implications for immune-based therapies. *Breast Cancer Res* 2011, 13 (6): R117- I.F.05.785/LINEA04/norm_6.0
 116. Nicolotti N., Chuang S. C., Cadoni G., Arzani D., Petrelli L., Bosetti C., Brenner H., Hosono S., La Vecchia C., Talamini R., Matsuo K., Muller H., Muscat J., Paludetti G., Ricciardi G., Boffetta P., Hashibe M., Boccia S. Recreational physical activity and risk of head and neck cancer: a pooled analysis within the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) Consortium. *Eur J Epidemiol* 2011, 26 (8): 619-628 I.F.04.535/LINEA02/norm_6.0
 117. Okroj M., Tedeschi R., Mancuso R., Brambilla L., Tourlaki A., Dillner J., Blom A. M. Prevalence of antibodies against Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV) complement inhibitory protein (KCP) in KSHV-related diseases and their correlation with clinical parameters. *Vaccine* 2011, 29 (6): 1129-1134 I.F.03.572/LINEA05/norm_6.0
 118. Park S.L., Lee Y. C., Marron M., Agudo A., Ahrens W., Barzan L., Bencko V., Benhamou S., Bouchardy C., Canova C., Castellsague X., Conway D. I., Healy C. M., Holcatova I., Kjaerheim K., Lagiou P., Lowry R. J., Macfarlane T. V., Macfarlane G. J., McCartan B. E., McKinney P. A., Merletti F., Pohlabein H., Richiardi L., Simonato L., Sneddon L., Talamini R., Trichopoulos D., Znaor A., Brennan P., Hashibe M. The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: Multicenter case-control study. *Int J Cancer* 2011, 128 (6): 1449-1461 I.F.04.926/LINEA02/norm_6.0
 119. Pasanisi P., Bruno E., Venturelli E., Manoukian S., Barile M., Peissel B., De Giacomo C., Bonanni B., Berrino J., Berrino F. Serum levels of IGF-I and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. *Fam Cancer* 2011, 10 (3): 521-528 I.F.02.139/LINEA04/norm_1.0
 120. Pastrello C., Pin E., Marroni F., Bedin C., Fornasarig M., Tibiletti M. G., Oliani C., Ponz De Leon M., Urso E. D., Della Puppa L., Agostini M., Viel A. Integrated analysis of unclassified variants in mismatch repair genes. *Genet Med* 2011, 13 (2): 115-124 I.F.05.280/LINEA01/norm_6.0
 121. Pelucchi C., Serraino D., Negri E., Montella M., Dellanoce C., Talamini R., La Vecchia C. The Metabolic Syndrome and Risk of Prostate Cancer in Italy. *Ann Epidemiol* 2011, 21 (11): 835-841 I.F.03.238/LINEA02/norm_6.0
 122. Pelucchi C., Zucchetto A., Tavani A., Dal Maso L., Serraino D., La Vecchia C. Physical activity and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 2011, 128 (9): 2243-2245 I.F.04.926/LINEA02/norm_3.0
 123. Pelucchi C., Galeone C., Talamini R., Negri E., Polesel J., Serraino D., La Vecchia C. Dietary acrylamide and pancreatic cancer risk in an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2011, 22 (8): 1910-1915 I.F.06.452/LINEA02/norm_6.0
 124. Perin T., Canzonieri V., Memeo L., Massarut S. Breast Metastasis of Primary Colon Cancer With Micrometastasis In The Axillary Sentinel Node: A Metastasis That Metastasized? *Diagn Pathol* 2011, 6 (1): 45- I.F.01.388/LINEA04/norm_2.0
 125. Perris R., Borghese C., Magro G. Pitfalling in nanomedical targeting of melanoma: A "clinical" case of misdelivered RNAi. *Pigm Cell Melanoma R* 2011, 24 (5): 980-982 I.F.04.750/LINEA01/norm_3.0/Melanoma
 126. Pezzoli A., Cannizzaro R., Pennazio M., Rondonotti E., Zancanella L., Fusetti N., Simoni M., Cantoni F., Melina R., Alberani A., Caravelli G., Villa F., Chilovi F., Casetti T., Iaquinto G., D'imperio N., Gullini S. Interobserver agreement in describing video capsule endoscopy findings: A multicentre prospective study. *Digest Liver Dis* 2011, 43 (2): 126-131 I.F.02.805/LINEA04/norm_4.0
 127. Pignata S., Amant F., Scambia G., Sorio R., Breda E., Rasch W., Hernes K., Pisano C., Leunen K., Lorusso D., Cannella L., Vergote I. A phase I-II study of elacytarabine (CP-4055) in the treatment of patients with ovarian cancer resistant or refractory to platinum therapy. *Cancer Chemoth Pharm* 2011, 68 (5): 1347-1353 I.F.02.759/LINEA04/norm_4.0
 128. Pignata S., Scambia G., Ferrandina G., Savarese A., Sorio R., Breda E., Gebbia V., Musso P., Frigerio L., Del Medico P., Lombardi A. V., Febbraro A., Scollo P., Ferro A., Tamberi S., Brandes A., Ravaioli A., Valerio M. R., Aitini

- E., Natale D., Scaltriti L., Greggi S., Pisano C., Lorusso D., Salutari V., Legge F., Di Maio M., Morabito A., Gallo C., Perrone F. Carboplatin Plus Paclitaxel Versus Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin As First-Line Treatment for Patients With Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011, 29 (27): 3628-3635 I.F.18.970/LINEA04/norm_15.0
129. Pisani P., Mosso M. L., Buzzoni C., Crosignani P., Michiara M., Tumino R., [as collaborators of AIRTUM Working Group], Serraino D. [Good news for Italian children. Since 2000 malignant CNS cancer has stopped increasing]. *Epidemiol Prev* 2011, 35 (3-4): 245- I.F.00.636/LINEA02/norm_0.2
 130. Pivetta E., Scapolan M., Pecolo M., Wassermann B., Abu Rumeileh I., Balestreri L., Borsatti E., Tripodo C., Colombatti A., Spessotto P. MMP-13 stimulates osteoclast differentiation and activation in tumour breast bone metastases. *Breast Cancer Res* 2011, 13 (5): R105- I.F.05.785/LINEA01/norm_6.0
 131. Pivetta E., Maule M. M., Pisani P., Zugna D., Haupt R., Jankovic M., Arico M., Casale F., Clerico A., Cordero di Montezemolo L., Kiren V., Locatelli F., Palumbo G., Pession A., Pillon M., Santoro N., Terenziani M., Valsecchi M. G., Dama E., Magnani C., Merletti F., Pastore G., [as member for the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Group], Mascarin M. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematol-Hematol J* 2011, 96 (5): 744-751 I.F.06.532/LINEA04/norm_1.2
 132. Pivetta E., Scapolan M., Wassermann B., Steffan A., Colombatti A., Spessotto P. Blood-derived human osteoclast resorption activity is impaired by hyaluronan-CD44 engagement via a p38-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 2011, 226 (3): 769-779 I.F.03.986/LINEA01/norm_6.0
 133. Polesel J., Talamini R., Montella M., La Vecchia C., Serraino D., Franceschi S. Re: Association of Meat and Fat Intake With Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma in the NIH-AARP Cohort. *J Natl Cancer I* 2011, 103 (5): 446-448 I.F.14.697/LINEA02/norm_5.0
 134. Polesel J., Franceschi S., Talamini R., Negri E., Barzan L., Montella M., Libra M., Vaccher E., Franchin G., La Vecchia C., Serraino D. Tobacco smoking, alcohol drinking, and the risk of different histological types of nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Oral Oncol* 2011, 47 (6): 541-545 I.F.02.871/LINEA02/norm_6.0
 135. Ponzoni M., Bonetti F., Poliani P. L., Vermi W., Bottelli C., Dolcetti R., Cangi M. G., Ferreri A. J., Cin E. D., Pasini E., Liserre R., Doglioni C., Rossi G., Facchetti F. Central nervous system marginal zone B-cell lymphoma associated with *Chlamydia psittaci* infection. *Hum Pathol* 2011, 42 (5): 738-742 I.F.02.998/LINEA05/norm_6.0
 136. Ponzoni M., Ferreri A. J., Mappa S., Pasini E., Govi S., Facchetti F., Fanoni D., Tucci A., Vito A., Doglioni C., Berti E., Dolcetti R. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Infection in a Series of 98 Primary Cutaneous Lymphomas. *Oncologist* 2011, 16 (11): 1582-1588 I.F.05.826/LINEA05/norm_6.0
 137. Porta C., Procopio G., Carteni G., Sabbatini R., Bearz A., Chiappino I., Ruggeri E. M., Re G. L., Ricotta R., Zustovich F., Landi L., Calcagno A., Imarisio I., Verzoni E., Rizzo M., Paglino C., Guadalupi V., Bajetta E. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int* 2011, 108 (8b): E250-E257 I.F.03.190/LINEA04/norm_6.0
 138. Prosperi M.C., Mackie N., Di Giambenedetto S., Zazzi M., Camacho R., Fanti I., Torti C., Sonnerborg A., Kaiser R., Codoner F. M., Van Laethem K., Bansi L., van de Vijver D. A., Geretti A. M., De Luca A., [as collaborators of the SEHERE consortium], Zanussi S. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemoth* 2011, 66 (8): 1886-1896 I.F.04.695/LINEA05/norm_1.2
 139. Pucciarelli S., Del Bianco P., Efficace F., Serpentine S., Capirci C., De Paoli A., Amato A., Cuicchi D., Nitti D. Patient-reported Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Multicenter Prospective Observational Study. *Ann Surg* 2011, 253 (1): 71-77 I.F.07.474/LINEA04/norm_8.0
 140. Racanelli V., Brunetti C., De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Leone P., Perosa F., Vacca A., Dammacco F. Antibody V(h) Repertoire Differences between Resolving and Chronically Evolving Hepatitis C Virus Infections. *PLoS ONE* 2011, 6 (9): e25606- I.F.04.411/LINEA05/norm_6.0
 141. Ramus S.J., Kartsonaki C., Gayther S. A., Pharoah P. D., Sinilnikova O. M., Beesley J., Chen X., McGuffog L., Healey S., Couch F. J., Wang X., Fredericksen Z., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Roversi G., Barile M., Viel A., Allavena A., Ottini L., Papi L., Gismondi V., Capra F., Radice P., Greene M. H., Mai P. L., Andrulis I. L., Glendon G., Ozcelik H., Thomassen M., Gerdes A. M., Kruse T. A., Cruger D., Jensen U. B., Caligo M. A., Olsson H., Kristofferson U., Lindblom A., Arver B., Karlsson P., Stenmark A. M., Borg A., Neuhausen S. L., Ding Y. C., Nathanson K. L., Domchek S. M., Jakubowska A., Lubinski J., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Gorski B., Cybulski C., Debniak T., Osorio A., Duran M., Tejada M. I., Benitez J., Hamann U., Rookus M. A., Verhoef S., Tilanus-Linthorst M. A., Vreeswijk M. P., Bodmer D., Ausems M. G., van Os T. A., Asperen C. J., Blok M. J., Meijers-Heijboer H. E., Peock S., Cook M., Oliver C., Frost D., Dunning A. M., Evans D. G., Eeles R., Pichert G., Cole T., Hodgson S., Brewer C., Morrison P. J., Porteous M., Kennedy M. J., Rogers M. T., Side L. E., Donaldson A., Gregory H., Godwin A., Stoppa-Lyonnet D., Moncoutier V., Castera L., Mazoyer S., Barjhoux L., Bonadona V., Leroux D., Faivre L., Lidereau R., Nogues C., Bignon Y. J., Prieur F., Collonge-Rame M. A., Venat-

- Bouvet L., Fert-Ferrer S., Miron A., Buys S. S., Hopper J. L., Daly M. B., John E. M., Terry M. B., Goldgar D., Hansen T. V., Jonson L., Ejlersen B., Agnarsson B. A., Offit K., Kirchoff T., Vijai J., Dutra-Clarke A. V., Przybylo J. A., Montagna M., Casella C., Imyanitov E. N., Janavicius R., Blanco I., Lazaro C., Moysich K. B., Karlan B. Y., Gross J., Beattie M. S., Schmutzler R., Wappenschmidt B., Meindl A., Ruehl I., Fiebig B., Sutter C., Arnold N., Deissler H., Varon-Mateeva R., Kast K., Niederacher D., Gadzicki D., Caldes T., de la H. M., Nevanlinna H., Aittomaki K., Simard J., Soucy P., Spurdle A. B., Holland H., Chenevix-Trench G., Easton D. F., Antoniou A. C. Genetic Variation at 9p22.2 and Ovarian Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer I* 2011, 103 (2): 105-116 I.F.14.697/LINEA02/norm_10.0
142. Rasi S., Spina V., Bruscazzin A., Vaisitti T., Tripodo C., Forconi F., De Paoli L., Fangazio M., Sozzi E., Cencini E., Laurenti L., Marasca R., Visco C., Xu-Monette Z. Y., Gattei V., Young K. H., Malavasi F., Deaglio S., Gaidano G., Rossi D. A variant of the LRP4 gene affects the risk of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Brit J Haematol* 2011, 152 (3): 284-294 I.F.04.942/LINEA03/norm_6.0
143. Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A., Goldhirsch A., Ejlersen B., Mauriac L., Forbes J. F., Smith I., Lang I., Wardley A., Rabaglio M., Price K. N., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., [as collaborators of BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups], 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., Ghossein A. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011, 12 (12): 1101-1108 I.F.17.764/LINEA04/norm_3.0
144. Rinaldi A., Mian M., Chigrinova E., Arcaini L., Bhagat G., Novak U., Rancoita P. M., De Campos C. P., Forconi F., Gascoyne R. D., Facchetti F., Ponzoni M., Govi S., Ferreri A. J., Mollejo M., Piris M. A., Baldini L., Soulier J., Thieblemont C., Canzonieri V., Gattei V., Marasca R., Franceschetti S., Gaidano G., Tucci A., Uccella S., Tibiletti M. G., Dirnhofer S., Tripodo C., Doglioni C., Dalla F. R., Cavalli F., Zucca E., Kwee I., Bertoni F. Genome wide DNA-profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood* 2011, 117 (5): 1595-1604 I.F.10.558/LINEA03/norm_8.0
145. Rinaldi A., Mian M., Kwee I., Rossi D., Deambrogi C., Mensah A. A., Forconi F., Spina V., Cencini E., Drandi D., Ladetto M., Santachiara R., Marasca R., Gattei V., Cavalli F., Zucca E., Gaidano G., Bertoni F. Genome-wide DNA profiling better defines the prognosis of chronic lymphocytic leukaemia. *Brit J Haematol* 2011, 154 (5): 590-599 I.F.04.942/LINEA03/norm_6.0
146. Rizzardi C., Torelli L., Barresi E., Schneider M., Canzonieri V., Biasotto M., Di Lenarda R., Melato M. BUBR1 expression in oral squamous cell carcinoma and its relationship to tumor stage and survival. *Head Neck-J Sci Spec* 2011, 33 (5): 727-733 I.F.02.182/LINEA04/norm_6.0
147. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Dal Maso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi S., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol* 2011, 22 (4): 884-889 I.F.06.452/LINEA02/norm_6.0
148. Rosato V., Bosetti C., Talamini R., Levi F., Montella M., Giacosa A., Negri E., La Vecchia C. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2011, 22 (12): 2687-2692 I.F.06.452/LINEA02/norm_6.0
149. Rosato V., Tavani A., Bosetti C., Pelucchi C., Talamini R., Polesel J., Serraino D., Negri E., La Vecchia C. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis. *Metabolism* 2011, 60 (10): 1372-1378 I.F.02.538/LINEA02/norm_2.0
150. Rossetto A., Saccomano E., Zompicchiatti A., Avellini C., Toffoli S., Miolo G., Frustaci S., Uzzau A. Mesenchymal chondrosarcoma of the spleen: report of a case. *Tumori* 2011, 97 (4): e10-e15 I.F.01.014/LINEA04/norm_1.0
151. Rossi D., Spina V., Deambrogi C., Rasi S., Laurenti L., Stamatopoulos K., Arcaini L., Lucioni M., Rocque G. B., Xu-Monette Z. Y., Visco C., Chang J., Chigrinova E., Forconi F., Marasca R., Besson C., Papadaki T., Paulli M., Larocca L. M., Pileri S. A., Gattei V., Bertoni F., Foa R., Young K. H., Gaidano G. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011, 117 (12): 3391-3401 I.F.10.558/LINEA03/norm_4.0
152. Rossi D., Rasi S., Di Rocco A., Fabbri A., Forconi F., Ghossein A., Bruscazzin A., Franceschetti S., Fangazio M., De Paoli L., Bruna R., Capello D., Chiappella A., Lobetti B. C., Giachelia M., Tisi M. C., Pogliani E. M., Lauria F., Ladetto M., Hohaus S., Martelli M., Vitolo U., Carbone A., Foa R., Gaidano G. The host genetic background of DNA repair mechanisms is an independent predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011, 117 (8): 2405-2413 I.F.10.558/LINEA03/norm_8.0
153. Rossi S., Miceli R., Messerini L., Bearzi I., Mazzoleni G., Capella C., Arrigoni G., Sonzogni A., Sidoni A., Toffolatti L., Laurino L., Mariani L., Vinaccia V., Gnocchi C., Gronchi A., Casali P. G., Dei Tos A. P., [for contributing to the enrollment of patients], Canzonieri V. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol* 2011, 35 (11): 1646-1656 I.F.04.106

154. Rotondano G., Bianco M. A., Buffoli F., Gizzi G., Tessari F., Cipolletta L., [as member of the FLIN investigators], Cannizzaro R., Maiero S. The Cooperative Italian FLIN Study Group: prevalence and clinico-pathological features of colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy* 2011, 43 (10): 856-861 I.F.06.096/LINEA04/norm_1.2
155. 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., Magagnoli M., Povoski S. P., Malak S. F., Lee A. Y. Risk factors of catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost* 2011, 9 (2): 312-319 I.F.05.439/LINEA04/norm_3.0
156. Salerno P., Garcia-Rostan G., Piccinin S., Bencivenga T. C., Di Maro G., Doglioni C., Basolo F., Maestro R., Fusco A., Santoro M., Salvatore G. TWIST1 Plays a Pleiotropic Role in Determining the Anaplastic Thyroid Cancer Phenotype. *J Clin Endocr Metab* 2011, 96 (5): E772-E781 I.F.06.495/LINEA01/norm_6.0
157. Santangelo A., Albani S., Berretta M., Cappello A., Mamazza G., Pavano S., Testai M., Tomarchio M., Zuccaro C., Maugeri D. Aging and environmental factors: an estimation of the health state of the elderly population residing in industrialized vs. rural areas. *Arch Gerontol Geriat* 2011, 52 (2): 181-184 I.F.01.438/LINEA04/norm_1.0
158. Sardanelli F., Podo F., Santoro F., Manoukian S., Bergonzi S., Trecate G., Vergnaghi D., Federico M., Cortesi L., Corcione S., Morassut S., Di Maggio C., Cilotti A., Martincich L., Calabrese M., Zuiani C., Preda L., Bonanni B., Carbonaro L. A., Contegiacomo A., Panizza P., Di Cesare E., Savarese A., Crecco M., Turchetti D., Tonutti M., Belli P., Maschio A. D. Multicenter Surveillance of Women at High Genetic Breast Cancer Risk Using Mammography, Ultrasonography, and Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (the High Breast Cancer Risk Italian 1 Study): Final Results. *Invest Radiol* 2011, 46 (2): 94-105 I.F.04.665/LINEA04/norm_6.0
159. Schiappacassi M., Lovisa S., Lovat F., Fabris L., Colombatti A., Belletti B., Baldassarre G. Role of T198 Modification in the Regulation of p27 Protein Stability and Function. *PLoS ONE* 2011, 6 (3): e17673- I.F.04.411/LINEA01/norm_6.0
160. Sigalotti L., Fratta E., Parisi G., Coral S., Maio M. Stability of BRAF V600E mutation in metastatic melanoma: new insights for therapeutic success? *Brit J Cancer* 2011, 105 (2): 327-328 I.F.04.831/LINEA01/norm_3.0
161. Sigalotti L., Fratta E., Bidoli E., Covre A., Parisi G., Colizzi F., Coral S., Massarut S., Kirkwood J. M., Maio M. Methylation levels of the "Long Interspersed Nucleotide Element-1" repetitive sequences predict survival of melanoma patients. *J Transl Med* 2011, 9 (1): 78- I.F.03.508/LINEA01/norm_6.0
162. Siracusano S., Ciciliato S., Lampropoulou N., Cucchi A., Visalli F., Talamini R. Porcine small intestinal submucosa implant in pubovaginal sling procedure on 48 consecutive patients: long-term results. *Eur J Obstet Gyn R B* 2011, 158 (2): 350-353 I.F.01.764/LINEA02/norm_4.0
163. Spazzapan S., Crivellari D., Bedard P., Lombardi D., Miolo G., Scalone S., Veronesi A. Therapeutic management of breast cancer in the elderly. *Expert Opin Pharmaco* 2011, 12 (6): 945-960 I.F.02.403/LINEA04/norm_4.0
164. Tavio M., Grossi P., Baccarani U., Scudeller L., Pea F., Berretta M., Adani G., Vivarelli M., Riva A., Tirelli U., Bresadola V., Viale P., Risaliti A. HIV-Infected Patients and Liver Transplantation: Who, When and Why. *Curr HIV Res* 2011, 9 (2): 120-127 I.F.01.923/LINEA05/norm_2.0
165. Tirelli U., Annunziata M. A., Spina M., Dal Maso L., Berretta M. Long-term cancer survivorship: a new challenge that requires a new follow-up approach. *Eur Rev Med Pharmaco* 2011, 15 (6): 725-726 I.F.00.922/LINEA04/norm_0.5
166. Tirelli U., Berretta M., Bearz A., Carbone A. Grouping of molecularly targeted anti-cancer agents based on cost-effectiveness analysis. *Eur Rev Med Pharmaco* 2011, 15 (11): 1355-1356 I.F.00.922/LINEA04/norm_0.5
167. Truccolo I., Bufalino R., Annunziata M. A., Caruso A., Costantini A., Cognetti G., Florita A., Pero D., Pugliese P., Tancredi R., De Lorenzo F. National Cancer Information Service in Italy: an information points network as a new model for providing information for cancer patients. *Tumori* 2011, 97 (4): 510-516 I.F.01.014/LINEA04/norm_1.0
168. Truccolo I., Bogliolo A., Ricci R., Giacomini M., Pivetti S., Russell-Edu W., De Lorenzo F., Della Seta M., Colombo C., Bocchini G., Bufalino R., Pierotti M., Lombardo C., De Paoli P. CIGNOweb.it. *Tumori* 2011, 97 (1): 133-135 I.F.01.014/LINEA04/norm_1.0
169. Turati F., Galeone C., Talamini R., Franceschi S., Manzari M., Gallino G., Polesel J., Vecchia C. L., Tavani A. Coffee, decaffeinated coffee, tea, and pancreatic cancer risk: a pooled-analysis of two Italian case-control studies. *Eur J Cancer Prev* 2011, 20 (4): 287-292 I.F.02.536/LINEA02/norm_4.0
170. Turati F., Edefonti V., Bravi F., Ferraroni M., Franceschi S., Vecchia C. L., Montella M., Talamini R., Decarli A. Nutrient-based dietary patterns, family history, and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011, 20 (6): 456-461 I.F.02.536/LINEA02/norm_4.0
171. Turrini R., Merlo A., Dolcetti R., Zanovello P., Rosato A. Differential down-modulation of HLA class I and II molecule expression on human tumor cell lines upon in vivo transfer. *Cancer Immunol Immun* 2011, 60 (11): 1639-1645 I.F.04.293/LINEA01/norm_6.0

172. Vagliano L., Feraut C., Gobetto G., Trunfio A., Errico A., Campani V., Costazza G., Mega A., Matozzo V., Berni M., Alberani F., Banfi M. M., Martinelli L., Munaron S., Orlando L., Lubiato L., Leanza S., Guerrato R., Rossetti A., Messina M., Barzetti L., Satta G., Dimonte V. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT-results of a multicentre study. *Bone Marrow Transpl* 2011, 46 (5): 727-732 I.F.03.660/LINEA04/norm_3.0
173. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J. S., Wenz F., Massarut S., Keshtgar M., Hilaris B., Saunders C., Williams N. R., Brew-Graves C., Corica T., Roncadin M., Kraus-Tiefenbacher U., Sutterlin M., Bulsara M., Joseph D. Long-term Results of Targeted Intraoperative Radiotherapy (Targit) Boost during Breast-conserving Surgery. *Int J Radiat Oncol* 2011, 81 (4): 1091-1097 I.F.04.503/LINEA04/norm_3.0
174. Veljkovic M., Branch D. R., Dopsaj V., Veljkovic V., Veljkovic N., Glisic S., Colombatti A. Can natural antibodies to VIP or VIP-like HIV-1 glycoprotein facilitate prevention and supportive treatment of breast cancer? *Med Hypotheses* 2011, 77 (3): 404-408 I.F.01.389/LINEA01/norm_2.0
175. Veljkovic M., Dopsaj V., Dopsaj M., Branch D. R., Veljkovic N., Sakarellos-Daitsiotis M. M., Veljkovic V., Glisic S., Colombatti A. Physical Activity and Natural Anti-VIP Antibodies: Potential Role in Breast and Prostate Cancer Therapy. *PLoS ONE* 2011, 6 (11): e28304- I.F.04.411/LINEA01/norm_6.0
176. Vella N., Aiello M., Russo A. E., Scalisi A., Spandidos D. A., Toffoli G., Sorio R., Libra M., Stivala F. "Genetic profiling" and ovarian cancer therapy (Review). *Mol Med Rep* 2011, 4 (5): 771-777 I.F.00.307/LINEA04/norm_1.0
177. Zanet E., Berretta M., Martellotta F., Cacopardo B., Fisichella R., Tavio M., Berretta S., Tirelli U. Anal Cancer: Focus on HIV-Positive Patients in the HAART-Era. *Curr HIV Res* 2011, 9 (2): 70-81 I.F.01.923/LINEA05/norm_2.0
178. Zanet E., Manuele R., Michieli M., Rupolo M., Berretta M., Florio F., Basaglia G., Camporese A., Tirelli U. Mycobacterium tuberculosis: An Infection We Should Suspect in Bone Marrow Transplantation. *J Chemotherapy* 2011, 23 (5): 312-313 I.F.01.145/LINEA05/norm_0.5
179. Zhao R., Diop-Bove N., Visentin M., Goldman I. D. Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia. *Annu Rev Nutr* 2011, 31 (-): 177-201 I.F.07.878/LINEA04/norm_4.0
180. Zigon G., Berrino F., Gatta G., Sanchez M. J., van Dijk B., Van Eycken E., Francisci S., [as member of EURO-CARE Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Dottori M., De Paoli A., Zanier L. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population-based study. *Ann Oncol* 2011, 22 (1): 165-174 I.F.06.452/LINEA02/norm_1.2
181. Zotti P., Del Bianco P., Serpentine S., Trevisanut P., Barba M. C., Valentini V., De Paoli A., Pucciarelli S. Validity and reliability of the MSKCC Bowel Function instrument in a sample of Italian rectal cancer patients. *Ejso-Eur J Surg Onc* 2011, 37 (7): 589-596 I.F.02.772/LINEA04/norm_6.0
182. Zucchetto A., Cattarossi I., Nanni P., Zaina E., Prato G., Gilestro M., Marconi D., Bulian P., Rossi F. M., Del Vecchio L., Omede P., Geuna M., Del Poeta G., Gattei V. Cluster analysis of immunophenotypic data: the example of chronic lymphocytic leukemia. *Immunol Lett* 2011, 134 (2): 137-144 I.F.02.511/LINEA02/norm_2.0

ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE SENZA IMPACT FACTOR

1. [IMPACT working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Dottori M., De Paoli A., Zucchetto A., Forgiarini O., De Santis E., Zanier L. Epidemiological changes in breast tumours in Italy: the IMPACT study on mammographic screening programmes. *Pathologica* 2011, 103 (-): 290-293 I.F.00.000/LINEA03
2. Aldinucci D., Celegato M., Gloghini A., Pinto A., Carbone A. A possible role of microenvironment in bortezomib resistance of hodgkin lymphoma tumor cells. RE: Bortezomib resistance in mantle cell lymphoma is associated with plasmacytic differentiation. *Blood* 2011, 117 (e-Letters): --- I.F.00.000/LINEA03/norm_0.1
3. Annunziata M.A., Muzzatti B. Misurare la depressione in oncologia: rilevanza, problemi, modalità [Assessing depression in oncology: relevance, issues, modalities]. *Recenti Prog Med* 2011, 102 (11): 444-446 I.F.00.000/LINEA04/norm_0.1
4. Annunziata M.A., Muzzatti B. Le dimensioni psicosociali del cancro. *NOOS Aggiornamenti in Psichiatria* 2011, 17 (2): 9-22 I.F.00.000/LINEA04/norm_0.1
5. Annunziata M.A., Truccolo I., Florita A. Gli operatori dei punti informativi [Maunuale per la comunicazione in oncologia]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011, 9 (supp 2): 86-95 I.F.00.000/LINEA04
6. Annunziata M.A. La comunicazione [Maunuale per la comunicazione in oncologia]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011, 9 (supp 2): 20-28 I.F.00.000/LINEA04
7. Annunziata M.A., Bianchet K. La valutazione dello stile comunicativo dei documenti rivolti alla comunità non

- scientific. La valutazione della qualità dell'informazione [Maunuale per la comunicazione in oncologia]. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2011, 9 (supp 2): 63-67 I.F.00.000/LINEA04
8. Annunziata M.A. L'accoglienza [Maunuale per la comunicazione in oncologia]. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2011, 9 (supp 2): 79-85 I.F.00.000/LINEA04
 9. Basso F., Fedrigo F., Pase P., Zanette R. La gestione infermieristica dei pazienti in trattamento radioterapico per neoplasia prostatica. *Guonews* 2011, 32 (Luglio): 10-13 I.F.00.000/LINEA04
 10. Boccardi L., Cardinale D., Civelli M., Lestuzzi C., Materazzo C., Meurea N., Monte I., Oliva S., Piotti P., Quattrocchi G., Rossi E., Toglia G. Approccio cardiologico al paziente sottoposto a trattamento antitumorale. Documento primo [Cardiological assessment in patients receiving cancer treatment. First document]. *Journal of Cardiovascular Echography* 2011, 21 (1): 32-41 I.F.00.000/LINEA04/norm_0.1
 11. Bortolus R. Carcinoma prostatico (CaP): Linee Guida EAU e NCCN 2011. Intervista al radioterapista. *Profiles* 2011, 9 (-): 10-15 I.F.00.000/LINEA04
 12. Bortolus R. Chemioterapia di seconda linea nel tumore prostatico metastatico ormonorefrattario: nuova opportunità terapeutica con incremento dell'OS Guone in Prima Linea. *Guonews* 2011, 32 (Luglio): 1-1 I.F.00.000/LINEA04
 13. Bufalino R., Truccolo I. Il modello [Maunuale per la comunicazione in oncologia]. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2011, 9 (supp 2): 44-47 I.F.00.000/LINEA04
 14. Cadorin L., Suter N., Saiani S., Naskar Williamson S., Palese A. Self-Rating Scale of Self-Directed Learning (SRSSDL): preliminary results from the Italian Validation Process. *Journal of Research in Nursing* 2011, 16 (4): 363-373 I.F.00.000/LINEA04
 15. Cannizzaro R. Focus Gastroenterologia: Conoscere per integrare: il punto di vista del medico specialista sulla gestione del paziente. *Aboutpharma* 2011, 87 (-): 39-40 I.F.00.000/LINEA04
 16. Caruso A., Annunziata M. A. La formazione psicologica degli operatori sanitari [Maunuale per la comunicazione in oncologia]. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2011, 9 (supp 2): 96-99 I.F.00.000/LINEA04
 17. Chuang S.C., Agudo A., Ahrens W., Anantharaman D., Benhamou S., Boccia S., Chen C., Conway D. I., Fabianova E., Hayes R. B., Healy C. M., Holcatova I., Kjaerheim K., Lagiou P., Lazarus P., Macfarlane T. V., Mahimkar M. B., Mates D., Matsuo K., Merletti F., Metspalu A., Morgenstern H., Muscat J., Cadoni G., Olshan A. F., Purdue M., Ramroth H., Rudnai P., Schwartz S. M., Simonato L., Smith E. M., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Thomson P., Wei Q., Zaridze D., Zhang Z. F., Znaor A., Brennan P., Boffetta P., Hashibe M. Sequence Variants and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the INHANCE Consortium. *Front Oncol* 2011, 1 (-): 13- I.F.00.000/LINEA02
 18. Cipolat Mis C., Capone D., Truccolo I. L'evoluzione di un servizio di informazione ai pazienti. *Biblioteche Oggi* 2011, 29 (8): 74-77 I.F.00.000/LINEA04
 19. Colombatti A., Spessotto P., Doliana R., Mongiat M., Bressan G. M., Esposito G. The EMILIN/Multimerin family. *Front Immunol* 2011, 2 (-): 93- I.F.00.000
 20. De Ceglie A., Filiberti R., Bianchi S., Fontana V., Fisher D. A., Grossi E., Lacchin T., De Matthaes M., Ignomirelli O., Cappiello R., Casa D. D., Foti M., Laterza F., Rosati R., Annese V., Iaquinto G., Conio M. History of cancer in first degree relatives of Barrett's esophagus patients: A case-control study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011, 35 (12): 831-838 I.F.00.000/LINEA04
 21. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Toffoli G. Kir Molecules: Recent Patents of Interest for the Diagnosis and Treatment of Several Autoimmune Diseases, Chronic Inflammation, and b-Cell Malignancies. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2011, 5 (3): 169-174 I.F.00.000/LINEA03/norm_0.1
 22. De Vanna M., Del Pup L., Zangrando A., Carlino D. La sessualità nell'anziano. *Med Psicosom* 2011, 56 (3-4): I.F.00.000
 23. Del Pup L. Tratamento dei disturbi vulvovaginali con un lipogel anidro. *Ginecorama* 2011, 3 (-): 26- I.F.00.000
 24. Dolcetti R. Nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr Virus infection: pathogenic implications and therapeutic opportunities. *Int J Maxillofac Surg* 2011, 22 (1 supp 2): 16-18 I.F.00.000/LINEA05
 25. Ferretti S., Finarelli A. C., Falcini F., Federico M., Mangone L., Michiara M., Ponz De Leon M., Crocetti E., Buzzoni C., Guzzinati S., Dal Maso L., De Angelis R., Macini P., Naldoni C., Sassoli de'Bianchi P., Verdini E., Garaffoni G., Goldoni C. A. I tumori in Emilia-Romagna - anno 2007. Prevenzione nei luoghi di vita e di lavoro 2011, 67 (Contributi): 1-49 I.F.00.000/LINEA03
 26. Lestuzzi C. A case of multifactorial late left ventricular dysfunction after cancer treatment. *Heart and Metabolism* 2011, 51 (-): 31-33 I.F.00.000/LINEA04
 27. Lestuzzi C. Epidemiology, diagnosis and therapy of neoplastic pericarditis. *Journal of Cardiovascular Echography* 2011, 21 (2): 86-91 I.F.00.000/LINEA04/norm_0.1
 28. Lombardi D., Venturini S., Veronesi A. Neutropenic enterocolitis as possible complication of Docetaxel and Epiru-

- bicin chemotherapy for breast cancer: report of 3 cases. *J Cancer Sci Ther* 2011, 3 (1): 5-6 I.F.00.000/LINEA04/norm_0.1
29. Mascarin M., Giuliano F. M., Coassin E., Drigo A., Chiovati P., Dassie A., Franchin G., Minatel E., Trovò M. G. Helical Tomotherapy in Children and Adolescents: Dosimetric Comparisons, Opportunities and Issues. *Cancers* 2011, 3 (-): 3972-3990 I.F.00.000/LINEA04/norm_0.1
 30. Mascarin M. Adolescenti e giovani con tumore [Adolescents and youths with tumor]. *Medico e Bambino* 2011, 30 (1): 57-64 I.F.00.000/LINEA04
 31. Mirabella F., Capocaccia R., Annunziata M. A., Romito F., Mattioli V., Barberio D., De Falco F., Abate V., Muzzati B., Giovannini L., Picardi A. Valutazione della condizione di salute psicofisica in quattro gruppi tipologici di soggetti sopravvissuti al cancro, distinti per caratteristiche socio-demografiche, cliniche e stili reattivi. *Medicina Psicosomatica* 2011, 56 (3): 57-66 I.F.00.000/LINEA04
 32. Pantanowitz L., Carbone A., Stebbing J. AIDS-Related Pathology. *Patholog Res Int* 2011, 2011 (-): 437431-437433 I.F.00.000/LINEA03/norm_0.1
 33. Rosato V., Bosetti C., Talamini R., Levi F., Negri E., La Vecchia C. Sindrome metabolica e rischio di tumore mammario [Metabolic syndrome and the risk of breast cancer]. *Recenti Prog Med* 2011, 102 (12): 476-478 I.F.00.000/LINEA02/norm_0.1
 34. Sopracordevole F., Sorio R. Schemi terapeutici per il carcinoma epiteliale dell'ovaio. *La Colposcopia in Italia* 2011, XXIV (1): 3-10 I.F.00.000
 35. Spina M., Carbone A., Gloghini A., Serraino D., Berretta M., Tirelli U. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. *Adv Hematol* 2011, 2011 (-): pii: 402682-- I.F.00.000/LINEA03/norm_0.1
 36. Tedeschi R., De Paoli P. Collection and preservation of frozen microorganisms. *Methods Mol Biol* 2011, 675 (-): 313-326 I.F.00.000/LINEA05/norm_3.0
 37. Truccolo I., Capone D. Il materiale informativo per pazienti e familiari [Manuale per la comunicazione in oncologia]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011, 9 (supp 2): 59-62 I.F.00.000/LINEA04
 38. Truccolo I., Colombatti A. Comunicare e valutare la scienza: chiarimenti sui concetti di Impact Factor, Indice di Citazione e Peer Review. *Healthcare Professional Journal* 2011, 1 (-): 7-12 I.F.00.000/LINEA04
 39. Truccolo I. Slow Medicine. *Notizie* 2011, 21 (2): 4-5 I.F.00.000/LINEA04
 40. Truccolo I. L'informazione [Manuale per la comunicazione in oncologia]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011, 9 (supp 2): 13-19 I.F.00.000/LINEA04
 41. Truccolo I., Colombo C. La valutazione di qualità dell'informazione: materiali e siti web [Manuale per la comunicazione in oncologia]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011, 9 (supp 2): 68-75 I.F.00.000/LINEA04

LIBRI E CAPITOLI DI LIBRO

1. [Airtum Working Group], Paci E., Puliti D., Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A., Zucchetto A. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico Pisa, Pacini Editore Medicina, 2011. 1 - 117 p.
2. [IMPACT working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Dottori M., De Paoli A., Zucchetto A., Forgiarini O., De Santis E., Zanier L. Il progetto IMPATTO: materiali e metodi (-) in Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Paci, E., Puliti, D. (eds.) Pacini Editore Medicina, 2011: 111 - 112 p.
3. Bazzoli F., Buscarini E., Caletti G., Cannizzaro R., Conte D., De Boni M., Delle Fave G., Farinati F., Ravelli P., Soncini M., Spolaore P., Testoni P. A., Zambelli A. Pianificazione delle attività gastroenterologiche (-) in Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana. Bazzoli, F., Buscarini, E., Cannizzaro, R., Conte, D., De Boni, M., Delle Fave, G., Farinati, F., Ravelli, P., Spolaore, P., Testoni, P. A. (eds.) AIGO SIED SIGE, 2011: 196 - 203 p.
4. Bazzoli F., Buscarini E., Cannizzaro R., Conte D., De Boni M., Delle Fave G., Farinati F., Ravelli P., Spolaore P., Testoni P. A. Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana AIGO SIED SIGE, 2011. 288 p.
5. Birri S., Bidoli E., Zucchetto A., Dal Maso L., Zanier L., Serraino D. I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza, e prevalenza: aggiornamento al 2007 Udine, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia - Agenzia Regionale della Sanità, 2011.
6. Cannizzaro R., Sacco R., Rolle E., Bazzica M. Diarrea nel paziente cirrotico con HCC (-) in Gestione della terapia medica dell'epatocarcinoma: suggerimenti per la pratica. Fagioli, S., Cannizzaro, R. (eds.) Medicom divisione di Springer-Verlag, 2011: 35 - 39 p.
7. Cannizzaro R. Prevenzione (-) in Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana. Bazzoli, F., Buscarini, E., Canniz-

- zaro, R., Conte, D., De Boni, M., Delle Fave, G., Farinati, F., Ravelli, P., Spolaore, P., Testoni, P. A. (eds.) AIGO SIED SIGE, 2011: 127 - 128 p.
8. Cannizzaro R., Farinati F., Borzio M. Tumori dell'apparato digerente (esofago, stomaco, colon-retto, pancreas, fegato) (-) in Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana. Bazzoli, F., Buscarini, E., Cannizzaro, R., Conte, D., De Boni, M., Delle Fave, G., Farinati, F., Ravelli, P., Spolaore, P., Testoni, P. A. (eds.) AIGO SIED SIGE, 2011: 97 - 107 p.
 9. Carlino D., De Vanna M., Del Pup L. Principi di sessuologia clinica SEU, 2011.
 10. Del Pup L. Lubrificanti vaginaliMenopause state of art. 2011: 300 - 301 p.
 11. Del Pup L. Terapie non ormonaliMenopause state of art. 2011: 58 - 62 p.
 12. Dolcetti R., Ponzoni M., Mappa S., Ferreri A. J. M. Autoimmune Disorders and Lymphomas (17) in Autoimmune Disorders - Pathogenetic Aspects. Mavragani, C. P. InTech, 2011: 355 -
 13. Ederle A., Senore C., Tomei F., Fasoli R., Sassarelli R., Di Piramo D., Reigler G., Ravelli P., Fantin A., Adamo S., Cottone M., Stroppa I., Scarpulla G., Cannizzaro R., Malesci A., Benazzato L., Monastra L., Buscarini E., Delle Fave G., Familiari L. Screening Del Cancro Colo-Rettale: Documento unitario FISMAD-GISCOR per la promozione dello screening coloretale in Italia (-) in Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana. Bazzoli, F., Buscarini, E., Cannizzaro, R., Conte, D., De Boni, M., Delle Fave, G., Farinati, F., Ravelli, P., Spolaore, P., Testoni, P. A. (eds.) AIGO SIED SIGE, 2011: 127 - 128 p.
 14. Fratta E., Sigalotti L., Covre A., Parisi G., Nicolay H. J., Coral S., Maio M. Epigenetic mechanisms in cancer formation and progression (253) in Epigenome: from the control of cell growth to cancer. Giordano A. Hoboken, John Wiley & Sons, 2011: 298 -
 15. Frustaci S., Buonadonna A., Miolo G. La terapia medica adiuvante e neoadiuvante (8) in I sarcomi dei tessuti molli. Comandone, A., Barni, S. (eds.) Il Pensiero Scientifico Editore, 2011: 137 - 157 p.
 16. Marastoni S., Andreuzzi E., Colladel R., Paulitti A., Silvestri A., Todaro F., Colombatti A., Mongiat M. Therapeutical Cues from the Tumor Microenvironment (11) in Advances in Cancer Therapy. Gali-Muhtasib, H. InTech, 2011: 227 - 264 p.
 17. Parazzini F., el Pup L., otta T. Il controllo della fertilità (9) in Manuale di ginecologia e ostetricia. Bolis, G. Napoli, EdiSES, 2011: 99 - 107 p.
 18. Spina M., Tirelli U. The management of HIV-hodgkin lymphoma (17) in Hodgkin Lymphoma : A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Engert, A., Horning, S. J. (eds.) Springer, 2011: 249 -
 19. Spina M., Tirelli U. The management of HIV-Hodgkin LymphomaHodgkin Lymphoma. Engert A., Horning S.J. (eds.) Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2011: 249 - 258 p.
 20. Tirelli U. Cambiamenti climatici e saluteClima energia società. Rosati, A., Galileo 2001 (eds.) 21mo Secolo, 2011: 345 - 348 p.
 21. Zorzi M., Andreoni B., Anghinoni E., Buzzoni C., Campari C., Cannizzaro R., Cereda D., Ciatto S., Di Piramo D., Giorgi D., Marchetti E., Sartori M., Petrella M., Pirola M. E., Sassatelli R., Sassoli de'Bianchi P., Senore C., Visioli C., Zappa M. Rilevazione dei cancri di intervallo e stima della sensibilità dei programmi di screening colo rettale Manuale Operativo. Detection of the interval cancers and estimate of the sensitivity of colorectal cancer screening programmes Giscor, 2011.

- **Comunicazioni scientifiche**
 - comunicazioni pubblicate su Riviste
 - comunicazioni pubblicate su Volume degli Atti
- **Comunicazioni orali**
- **Attività di divulgazione**
 - pubblicazioni divulgative per cittadini e pazienti
 - relazioni alla popolazione

COMUNICAZIONI PUBBLICATE SU RIVISTE

1. Annunziata M. A., Muzzatti B., Bomben R., Surbone A., Crivellari D., Veronesi A. Breast cancer in young women: Emotional well-being and quality of life during hospitalization for surgery. *Support Care Cancer* 2011, (supp 2): S257 - S258.
2. Annunziata M. A., Giovannini L., Muzzatti B., Grassi L. Sexuality and intimacy in long-term cancer survivors: explorative results from the first Italian Cancer Survivor Clinic. *Psycho-oncol* 2011, (supp 2): 271 -
3. Annunziata M. A., Muzzatti B., Giovannini L., Narciso D., Mella S., Grassi L. Fatigue during and after cancer: a cross-sectional study involving patients and long-term survivors. *Psycho-oncol* 2011, (supp 2): 162-163 -
4. Balzarotti M., Brusamolino E., Angelucci E., Pulsoni A., Carella A. M., Vitolo U., Spina M., Merli F., Rossi G., Levis A., Morra A., Stelitano C., Massidda T., Botto B., Re A., Cascavilla N., Mazza R., Rusconi C., Congiu A., Gaidano G., et al. IGEV +/- Bortezomib (velcatedm) as induction before high dose consolidation and stem cell transplant (ASCT) in relapsed/refractory hodgkin's lymphoma (HL) after first line treatment : a randomized phase II trial of FIL (Fondazione Italiana Linfomi).43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 122 - Session: Poster Lymphomas II - P197.
5. Balzarotti M., Gandolfi S., Spina M., Magagnoli M., Navarria P., Chiti S., Anastasia S., Mazza R., Bortolus R., Borsatti E., Giordano L., Tirelli U., Santoro A. Pet-driven radiotherapy in early stage, low risk diffuse large b cell lymphomas (DLBCL).43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 58 - Session: Poster Lymphomas I - P008.
6. Bernocco E., Rossi D., Genuardi E., Lobetti Bodoni C., Drandi D., Coscia M., Ruggeri M., Fangazio M., Ghione P., Antico O., Zanni M., Gattei V., Berlugi L., Omedè P., Massaia M., Boccadoro M., Gaidano G., Lodetto M. Progressive telomere shortening occurs during the natural history of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and associates to outcome.43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 16 - Session: Thalassemias and Hemoglobinopath - C027.
7. Bernocco Elisa, Rossi Davide, Genuardi Elisa, Lobetti-Bodoni Chiara, Passera Roberto, Drandi Daniela, Coscia Marta, Ruggeri Marina, Fangazio Marco, Ghione Paola, Barbero Daniela, Mantoan Barbara, Barbiero Sara, Zanni Manuela, Gattei Valter, Bergui Luciana, Omede Paola, Massaia Massimo, Boccadoro Mario, Gaidano Gianluca, et al. Progressive Telomere Shortening Is Part of the Natural History of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Impacts Clinical Outcome.ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 2845 - Session: 641. CLL - Biology and Pathophysiology, excluding Therapy: Poster II.
8. Bidoli E., Pelucchi C., Zucchetto A., Negri E., Dal Maso L., Polesel J., Boz G., Montella M., Franceschi S., Serraino D., La Vecchia C., Talamini R. Studio caso-controllo su consumo di fibre alimentari e tumore del pancreas, in Italia.XXXV Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Torino. *Epidemiol Prev* 2011, (supp 1): 101 - 210.
9. Bomben R. The MIR-17~92 cluster family determines the responsiveness of chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells to toll-like receptor 9 triggering.16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. *Haematol-Hematol J* 2011, (s2): 36-37 - Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology 1 - 0093.
10. Borsatti E., Steffan A., Gobitti C., Gaspardo K., Volpe R., Franchin G., Cimitan M. Contribution of fine-needle aspiration biopsy Thyroglobulin assay in ultrasonographic suspected cervical thyroid cancer recurrence: can it replace cytology?10th National Congress of the Italian Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (AIMN), Rimini. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011, (1_suppl): 147 - 148.
11. Borsatti E., Gobitti C., Steffan A., Durante C., Baresic T., Franchin G., Minatel E., Cimitan M. Simultaneous recombinant thyrotropin-simulated 131I-WholeBody scan, 18FDG-PET/CT and serum Thyroglobulin in restaging differentiated thyroid cancer suspected recurrence: is it worth-while?10th National Congress of the Italian Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (AIMN), Rimini. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011, (1_suppl): 67-68 - Session: PET FDG.
12. Borsatti E., Baresic T., Arcicasa M., Abu-Rumeilegh I., Cimitan M., Trovò M. G. 18F-Fluoroethyltyrosine-PET/CT for residual tumour assessment and planning radiotherapy in surgical treated brain tumours.Annual Congress of the EANM 2011, Birmingham, UK. *Eur J Nucl Med Mol I* 2011, (2_suppl): S219 - OP615.
13. Bortolus R. Multidisciplinarietà in Uro-Oncologia. 15° anno di fondazione del GUONE. Lettera del Presidente. Congresso per il XV anno di fondazione del GUONE "Multidisciplinarietà in Uro-Oncologia, Aviano. *Guonews* 2011, (Gennaio): 1 - 2.
14. Boz G., De Paoli A., Innocente R., Cantore M., Girelli R., Mambrini A., Frigerio I., Bassi C. A Triple Approach

Strategy for Patients with Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma.53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. *Int J Radiat Oncol* 2011, (2): S335 - 2257.

15. Buzzoni C., De Angeli S., Guzzinati S., Crocetti E., Capocaccia R., Lise M., Dal Maso L., [Airtum Working Group], Serraino D. Impatto dello screening cervicale organizzato nelle aree italiane coperte da registro tumori. XXXV Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Torino. *Epidemiol Prev* 2011, (supp 1): - - 212.
16. Cannizzaro R., Mongiat M., Spessotto P., Todaro F., Maiero S., Fornasarig M., De Re V., De Paoli P., Canzonieri V. Probe-based confocal laser endomicroscopy: in vivo analysis of angiogenesis as a new basis for a translational approach for colo-rectal and gastric cancers. *Endoscopy* 2011, (supp 1): A115 -
17. Cantore M., Girelli R., Mambrini A., Frigerio I., Boz G., Simoncini E., Lusenti A., Orlandi M., Bassi C. A triple approach strategy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma.ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2011, (15_suppl): e14607 -
18. Castagna L., Bramanti S., Balzarotti M., Giordano L., Michieli M., Anastasia A., Magagnoli M., Sarina B., Todisco E., Mazza R., Nozza A., Ibatici A., Santoro A. Outcome of Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma patients refractory to salvage chemotherapy. EBMT 2011. *Bone Marrow Transpl* 2011, (supp 1): S249 - Session: Physicians Poster Abstracts. P862.
19. Cattaneo Chiara, Vaccher Emanuela, Re Alessandro, Casari Salvatore, Borlenghi Erika, Spina Michele, Tirelli Umberto, Rossi Giuseppe. HAART Does Not Improve the Outcome of HIV-Related Multicentric Castleman Disease: Results of a Multicentric Retrospective Study.ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 4918 - Session: Lymphocytes, Lymphocyte Activation and Immunodeficiency, including HIV and Other Infections.
20. Dal Bo M., Rossi F., Rossi D., Deambrogi C., Bertoni F., Del Giudice I., Palumbo G., Nanni M., Rinaldi A., Kwee I., Tissino E., Corradini G., Gozzetti A., Cencini E., Ladetto M., Coletta A. M., Luciano F., Bulian P., Pozzato G., Laurenti L., et al. 13Q14 deletion load and size both contribute to refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia (CLL).16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. *Haematol-Hematol J* 2011, (s2): 441 - Session: Chronic lymphocytic leukemia - Genes and microenvironment - 1051.
21. Dal Maso L., Guzzinati S., Lise M., Buzzoni C., Capocaccia R., Crocetti E., De Angelis R., [Airtum Working Group], Serraino D. Stima dei pazienti guariti tra le persone che vivono con tumore in Italia.XXXV Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Torino. *Epidemiol Prev* 2011, (supp 1): 124 - 217.
22. De Filippi R., Aldinucci D., Galati D., Esposito A., Borghese C., Crisci S., Abagnale G., Morelli E., Frigeri F., Corazzelli G., Pinto A. Effect of bendamustine on apoptosis and colony-initiating precursors in Hodgkin lymphoma cells.ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2011, (15_suppl): e18559 -
23. De Paoli A., Sigon R., Innocente R., Talamini R., Boz G., Cannizzaro R., Bellucco C., Buonadonna A., De Marchi F., Canzonieri V. Preoperative Chemo-radiotherapy For T3 Stage Rectal Cancer Patients: Long-term Outcome Of Multimodality Management And Implications For Risk-adapted Treatment Strategies.53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. *Int J Radiat Oncol* 2011, (2): S371 - 2336.
24. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Toffoli G., Carbone A., Spina M., Vaccher E. Association of kir/hla-ligand combinations with different hcv/hiv-related disorders.ICAR 2011, 27-29 marzo, 2011. *Infection* 2011, (supp1): S28 - CO48.
25. De Re V., Simula M. P., Pavan A., Toffoli G., Carbone A., Canzonieri V., Spina M., Vaccher E. Comparative proteomic analysis of dlblcl from hiv+ and hiv- individuals by 2d-differential gel electrophoresis.ICAR 2011, 27-29 marzo, 2011. *Infection* 2011, (supp1): S16-17 - CO16.
26. Del Poeta G., Ragusa D., Del Principe M. I., Bulian P., Biagi A., Perrotti A., Zucchetto A., Quaresima M., D'Arena G., Buccisano F., Maurillo L., Niscola P., De Fabritiis P., Federici G., Amadori S., Gattei V. Fludarabine plus rituximab chemoimmunotherapy followed by a consolidation and maintenance plan with rituximab improves outcome in chronic lymphocytic leukemia.16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. *Haematol-Hematol J* 2011, (s2): 225-226 - Session: Improving outcome in chronic lymphocytic leukemia - 0531.
27. Del Poeta G., Del Principe M. I., Bulian P., Simotti C., Biagi A., Dal Bo M., Buccisano F., Zucchetto A., Marini R., Maurillo L., Perotti A. P., Venditti A., De Fabritiis P., Amadori A., Gattei V. Clinical significance of soluble CD23 in chronic lymphocytic leukemia (CLL).43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 47 - Session: Chronic Lymphocytic Leukemia II - C101.
28. Del Poeta G., Del Principe M. I., Ragusa D., Biagi A., Bulian P., Perrotti A. P., Zucchetto A., Quaresima M., D'Arena G., Buccisano F., Maurillo L., Niscola P., Amadori A., Gattei V. Rituximab consolidation and maintenance improve outcome in chronic lymphocytic leukemia (CLL).43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 72 - Session: Poster Chronic Lymphocytic Leukemia I - P050.
29. Del Poeta Giovanni, Del Principe Maria Ilaria, Buccisano Francesco, Biagi Annalisa, Bulian Pietro, Luciano Fabrizio, Zucchetto Antonella, Maurillo Luca, Niscola Pasquale, Perrotti Alessio Pio, Venditti Adriano, Gattei Valter, De Fabritiis Paolo, Amadori Sergio. Clinical Monoclonal B Cell Lymphocytosis Is a Strong Favorable Prognosticator

- Independent From Biological and Clinical Parameters.ASH Annual Meeting. Blood 2011, (21): 3887 - Session: 641. CLL - Biology and Pathophysiology, excluding Therapy: Poster III.
30. Del Poeta Giovanni, Del Principe Maria Ilaria, Bulian Pietro, Buccisano Francesco, Biagi Annalisa, Neri Benedetta, Perrotti Alessio Pio, Zucchetto Antonella, Maurillo Luca, Niscola Pasquale, Venditti Adriano, De Fabritiis Paolo, Gattei Valter, Amadori Sergio. Immunotherapeutic Maintenance Strategy Prolongs Response Duration and Overall Survival Preventing Relapse in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).ASH Annual Meeting. Blood 2011, (21): 3906 - Session: 642. CLL - Therapy, excluding Transplantation: Poster III.
 31. Del Principe D., Rossi F. M., Coletta A., Simotti C., Biagi A., Zucchetto A., Cox M. C., Maurillo L., Buccisano F., Niscola P., Dal Bo M., Catalano G., Venditti A., De Fabritiis P., Perrotti A. P., Amadori S., Gattei V., Del Poeta G. Normal cytogenetics and deletion 13q14.3 are characterized by marked biological and clinical heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia (CLL).43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. Haematol-Hematol J 2011, (s3): 15-16 - Session: Chronic Lymphocytic Leukemia I - C026.
 32. Del Pup L. Treatment of dyspareunia in cancer patients.13th World Congress on the Menopause. Climacteric 2011, (Supp 1): 63 -
 33. Del Pup L. Treatment of dyspareunia in cancer patients.13th World Congress on the Menopause. Climacteric 2011, (Supp 1): 21 -
 34. Dolcetti R., Martorelli D., Guidoboni M., De Re V., Muraro E., Turrini R., Merlo A., Pasini E., Caggiari L., Romagnoli L., Spina M., Mortarini R., Gasparotto D., Mazzucato M., Carbone A., Rosato A., Anichini A. IGKV3 proteins as candidate “off-the-shelf” vaccines for kappa-light chain-restricted B cell non-Hodgkin’s lymphomas.98° Annual Meeting of the American Association of Immunologists, San Francisco. Journal of Immunology 2011, (-): 156 - 215.
 35. Dolcetti R., Crivellari D., Muraro E., Martorelli D., Miolo G., Lombardi D., Massarut S., Perin T., Talamini R., Turchet E., Comaro E., Carbone A., Veronesi A. Immunologic profiling and clinical outcome in HER2+ breast cancer patients treated in a neoadjuvant phase II study: A step forward to understand trastuzumab activity.ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2011, (15_suppl): e11083 -
 36. Dolcetti R., Serraino D., Dognini G., Govi S., Crocchiolo R., Ghia P., Pasini E., Ponzoni M., Talamini R., De Paoli P., Doglioni C., Ferreri A. J. M. Exposure to animals and risk of ocular adnexal marginal zone B-Cell lymphoma.11° ICML Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. Annals of Oncology 2011, (14 s): iv141 - iv142.
 37. Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Miolo G., Lombardi D., Massarut S., Perin T., Talamini R., Turchet E., Comaro E., Carbone A., Veronesi A., Crivellari D. Multi-epitopic anti-tumor T cell responses and efficient Trastuzumab-mediated ADCC promote a favorable clinical out come in HER2+ breast cancer patients after noadjuvant chemotherapy.98° Annual Meeting of the American Association of Immunologists, San Francisco. Journal of Immunology 2011, (-): 165 - 168.
 38. Dorucci M., Giuliani M., Rezza G, Tirelli U. Changes in survival of hiv-seroconverted patients enrolled in the ihs study from 1985 to 2007.ICAR 2011, 27-29 marzo, 2011. Infection 2011, (suppl): S25 - CO39.
 39. Forconi F., Potter K., Sozzi E., Wheatley I., Cencini E., Rossi D., Bomben R., Gattei V., Gaidano G., Johnson P., Mockridge I., Packham G., Stevenson F. Identification of ‘stereotypic’ patterns exclusive of unmutated ighv1-69-derived CLL B-cells.16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. Haematol-Hematol J 2011, (s2): 36 - Session: Chronic lymphocytic leukemia - Biology 1 - 0092.
 40. Fratino L. Chemioterapia nel paziente uro-oncologico anziano.Congresso per il XV anno di fondazione del GUONE “Multidisciplinarietà in Uro-Oncologia, Aviano. Guonews 2011, (Gennaio): 47 - 48.
 41. Garbeglio A., Trovò M. G. Moderatore II sessione: Integrazione terapia sistemica-trattamento locale.Congresso per il XV anno di fondazione del GUONE “Multidisciplinarietà in Uro-Oncologia, Aviano. Guonews 2011, (Gennaio): 10 -
 42. Giovannini L., Muzzati B., Flaiban C., Mella S., Annunziata M. A. Dopo il cancro: la riabilitazione dei lungoviventi oncologici.10° Congresso Nazionale S.I.R.P.: Nuovi bisogni e risposte innovative: la riabilitazione che cambia, Verona. Errepiesse 2011, (1): 49 -
 43. Giovannini L., Muzzati B., Lucchini G., Grassi L., Annunziata M. A. The self-assessment of cognitive functioning in cancer survivor and healthy people. Psycho-oncol 2011, (supp 2): 163 -
 44. Giovannini L., Narciso D., Muzzati B., Surbone A., Annunziata M. A. Neuropsychology in cancer survivorship: Is post-treatment cognitive impairment a myth or a reality? Support Care Cancer 2011, (supp 2): S257 -
 45. Gori S., Montemurro F., Spazzapan S., Metro G., Foglietta J., Bisagni G., Ferzi A., Silva R. R., Gamucci T., Clavarezza M., Stocchi L., Fabi A., Cognetti F., Torrisi E., Crivellari D. Retreatment with trastuzumab (T)-based therapy in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC) resistant to lapatinib (L)-based therapy.ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2011, (15_suppl): 568 -
 46. Govi S., Dolcetti R., Ponzoni M., Pasini E., Mappa S., Doglioni C., Bertoni F., Zaja F., Montalban C., Stelitano C., Cabrera M. E., Cavalli F., Zucca E., Ferreri A. J. A Phase II study to investigate the prevalence of infectious agents

- in ocular adnexae marginal zone lymphoma (OAMZL) and the efficacy of antibiotic therapy (IELSG#27 TRIAL). IMPAKT 2011 Breast Cancer, Brussels, Belgium. *Ann Oncol* 2011, (supp 4): iv184 - Session: Indolent lymphoma - 297.
47. Govi S., Dolcetti R., Ponzoni M., Pasini E., Mappa S., Doglioni C., Bertoni F., Zaja F., Montalban C., Stelitano C., Cabrera M. E., Cavalli F., Zucca E., Ferreri A. J. M. An international phase ii study to investigate the prevalence of infectious agents in ocular adnexal marginal zone lymphoma (OAMZL) and the efficacy of first-line antibiotic therapy (IELSG#27 TRIAL). 43^o Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 6-7 - Session: Oral Communications - C003.
 48. Govi Silvia, Dolcetti Riccardo, Ponzoni Maurizio, Pasini Elisa, Mappa Silvia, Ventre Marta Bruno, Doglioni Claudio, Bertoni Francesco, Zaja Francesco, Montalban Carlos, Stelitano Caterina, Cabrera Maria Elena, Cavalli Franco, Zucca Emanuele, Ferreri Andres J. M. Final Results of a Multicenter Phase II Trial with Translational Elements to Investigate the Possible Infective Causes of Ocular Adnexal Marginal Zone B-Cell Lymphoma (OAMZL) with Particular Reference to Chlamydia Species and the Efficacy of Doxycycline As First-Line Lymphoma Treatment (the IELSG#27 TRIAL). ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 267 - Session: 624. Lymphoma - Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Novel Biologic Approaches to Indolent Lymphoma.
 49. Gronchi A., De Paoli A., Dani C., Merlo D. F., Quagliuolo V., Grignani G., Bertola G., Navarria P., Sangalli C., Dei Tos A. P., Fiore D., Casali P. G. Preoperative chemoradiation therapy for localized retroperitoneal soft tissue sarcoma (RSTS): A phase II study from the Italian Sarcoma Group. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2011, (15_suppl): 10020 -
 50. Guidetti Anna, Locatelli Silvia, Viviani Simonetta, Dodero Anna, Farina Lucia, Russo Domenico, Bulian Pietro, Sorasio Roberto, Nicola Massimo Di, Corradini Paolo, Anichini Andrea, Gianni Alessandro M., Carlo-Stella Carmelo. Phosphorylation Levels of Extracellular-Signal Regulated Kinase (ERK) and AKT in Circulating Lymphocytes Predict Response to Targeted Therapy with Kinase Inhibitors in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients. ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 3705 - Session: 624. Lymphoma - Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Poster III.
 51. Guzzinati S., Buzzoni C., De Angelis R., Lise M., Capocaccia R., Dal Maso L., Crocetti E., [Airtum Working Group], Serraino D. Determinanti delle differenze nella prevalenza dei tumori in Italia. XXXV Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Torino. *Epidemiol Prev* 2011, (supp 1): 44 - 225.
 52. Karlsson Per, Cole Bernard F., Colleoni Marco, Roncadin Mario, Chua Boon H., Murray Elizabeth, Price Karen N., Castiglione-Gertsch Monica, Goldhirsch Aron, Gruber G. A. Timing of Radiotherapy and Outcome in Patients Receiving Adjuvant Endocrine Therapy. 53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. *Int J Radiat Oncol* 2011, (2): 398 - 402.
 53. Luminari Stefano, Versari Annibale, Quaresima Micol, Arcaini Luca, Rusconi Chiara, Gallamini Andrea, Zinzani Pier Luigi, Franceschetti Silvia, Boccomini Carola, Ferreri Andres JM, Spina Michele, Alfonso D. 'A., Di Raimondo Francesco, Carella Angelo Michele, Balzarotti Monica, Aversa Savina, Callea Vincenzo, Musto Pellegrino, Pinotti Graziella, Freilone Roberto, et al. Role of FDG-PET As Prognostic Indicator in Patients with Follicular Lymphoma (FL) After Immunochemotherapy Induction. A Retrospective Study From the Fondazione Italiana Linfomi. ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 2636 - Session: 622. Non-Hodgkin Lymphoma - Biology, excluding Therapy: Poster II.
 54. Luminari Stefano, Micol Quaresima, Annibale Versari, Arcaini Luca, Rusconi Chiara, Gallamini Andrea, Merli Francesco, Spina Michele, Ferreri Andres J. M., Zinzani Pier Luigi, Botto Barbara, Gaidano Gianluca, Alfonso D. 'A., Di Raimondo Francesco, Carella Angelo Michele, Aversa Savina, Stelitano Caterina, Musto Pellegrino, Pinotti Graziella, Freilone Roberto, et al. The Use of FDG-PET in the Initial Staging of Patients with Follicular Lymphoma (FL). A Retrospective Study From the Fondazione Italiana Linfomi. ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 2651 - Session: 622. Non-Hodgkin Lymphoma - Biology, excluding Therapy: Poster II.
 55. Maiero S., Fornasarig M., Cannizzaro R., Benevento G., Canzonieri V. Serrated adenomas of the colorectum: prevalence in routinary endoscopy practice. *Digest Liver Dis* 2011, (supp 3): S264 - P.1.351.
 56. Malara A., Gruppi C., Muro A., De Marco L., Balduini A. EDA-Fibronectin Is Dispensable for An Efficient Bone Marrow Thrombopoiesis, but Affects Platelet Size in Mice. ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 2388 - Session: 506. Hematopoiesis and Stem Cells - Microenvironment, Cell Adhesion and Stromal Stem Cells: Poster II.
 57. Mappa S., Govi S., Pasini E., Ferreri A. J., Ponzoni M., Facchetti F., Doglioni C., Berti E., Dolcetti R. Prevalence of chlamydia psittaci and borrelia burgdorferi infections in a series of 108 primary cutaneous lymphomas. IMPAKT 2011 Breast Cancer, Brussels, Belgium. *Ann Oncol* 2011, (supp 4): iv184 - Session: Indolent lymphoma - 296.
 58. Marasca R., Maffei R., Martinelli S., Fiorcari S., Bulgarelli J., Debbia G., Rossi D., Rossi F. M., Rigolin G. M., Colluccio V., Zucchini P., Cuneo A., Gattei V., Del Poeta G., Laurenti L., Forconi F., Montillo M., Gaidano G. De novo 11q deletion in chronic lymphocytic leukemia: clinical heterogeneity and prognosis. 43^o Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 17 - Session: Thalassemias and Hemoglo-

binopath - C030.

59. Maurizi F., Bonetta A., Bortolus R., Marcenaro M., Frezza G., Zini G., Nava S., Meregalli S., Vittorio V., Signor M., Bertoni F., Moro G., Mauro F., Malinverni G. Adjuvant or salvage radiotherapy? Five year results of the "AIRO National Working Group on Prostate Radiotherapy" multicenter prospective study. ASCO Annual Meeting. *Eur Urol Suppl* 2011, (2): 91 - 220.
60. Mella S., Muzzati B., Viel A., Dolcetti R., Grassi L., Annunziata M. A. Genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer susceptibility: emotional states and perception of the risk. *Psycho-oncol* 2011, (supp 2): 134 - 135.
61. Mella S., Muzzati B., Viel A., Dolcetti R., Annunziata M. A. Test di predisposizione genetica allo sviluppo del carcinoma seno/ovaio: quale riabilitazione. 10° Congresso Nazionale S.I.R.P.: Nuovi bisogni e risposte innovative: la riabilitazione che cambia, Verona. *Errepiesse* 2011, (1): 55 -
62. Minatel E., Trovò M., Abu Rumeileh I., Franchin G., Gobitti C., Drigo A., Dassiè A., Pagan V., Capra E., Trovò M. G. Tomotherapy After Pleurectomy/decortication For Malignant Pleural Mesothelioma Allows The Delivery Of Full Dose Of Radiation In Patients With Intact Lung. 53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. *Int J Radiat Oncol* 2011, (2): S598 - S599.
63. Muzzati B., Giovannini L., Grassi L., Annunziata M. A. Cancer behind the shoulders: Health status and post-traumatic growth in long-term cancer survivorship. *Psycho-oncol* 2011, (supp 2): 270 - 271.
64. Muzzati B., Giovannini L., Narciso D., Surbone A., Annunziata M. A. Emotional well-being after cancer: Mood states, anxiety and depression in long-term cancer survivorship. *Support Care Cancer* 2011, (supp 2): S256 -
65. Pepe G., Balzarotti M., Spina M., Rodari M., Gandolfi S., Navarria P., Borsatti E., Giordano L., Chiti A. PET-driven radiotherapy (RT) in early stage, low risk aggressive non-Hodgkin's lymphomas (NHL). Annual Congress of the EANM 2011, Birmingham, UK. *Eur J Nucl Med Mol I* 2011, (2_suppl): S250 - PV089.
66. Polesel J., Gheit T., Talamini R., Zucchetto A., Lenardon O., Bortolus R., Shahzard H. S., La Vecchia C., Serraino D., Tommasino M., Franceschi S. Rischio di cancro della vescica e infezione urinaria da poliovirus umano e papilloma virus. XXXV Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Torino. *Epidemiol Prev* 2011, (supp 1): 137-138 - 238.
67. Puccini B., Rigacci L., Zinzani P. L., Broccoli A., Gallamini A., Merli F., Iovino L., Brusamolino E., Stefoni V., Stelitano C., Balzarotti M., Pregno P., Salvi F., Tavera S., Stefani P. M., Vitolo U., Spina M., Liberati A. M., Bosi A. Early positive FDG-PET scan do not confirm its prognostic impact in localized bulky disease hodgkin lymphoma patients. 43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 26-27 - Session: Hodgkin's Lymphoma - C051.
68. Rinaldi Andrea, Chigrinova Ekaterina, Kwee Ivo, Rossi Davide, Rancoita Paola MV, Strefford Jonathan C., Oscier David Graham, Stamatopoulos Kostas, Papadaki Theodora, Berger Françoise, Young Ken H., Murray Fiona, Rosenquist Richard, Greiner Timothy C., Chan Wing C., Arcaini Luca, Lucioni Marco, Marasca Roberto, Inghirami Giorgio, Ladetto Marco, et al. SNP-Arrays Provide New Insights Into the Pathogenesis of Richter Syndrome (RS). ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 263 - Session: 622. Non-Hodgkin Lymphoma - Biology, excluding Therapy: Molecular Mechanisms and Profiling.
69. Rossi D., Spina V., Capello D., Forconi F., Martini M., Rasi S., Marasca R., Gattei V., Larocca L. M., Bertoni F., Gaidano G. Chronic/relapsing benign lymphadenopathy associated with HHV-6B infection: a new clinico-pathologic entity. 43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. *Haematol-Hematol J* 2011, (s3): 1 - Session: Best Abstracts - BEST-001.
70. Rossi Davide, Rasi Silvia, Fabbri Giulia, Spina Valeria, Fangazio Marco, Forconi Francesco, Marasca Roberto, Laurenti Luca, Brusaggini Alessio, Cerri Michaela, Monti Sara, Cresta Stefania, Fama Rosella, De Paoli Lorenzo, Bulian Pietro, Gattei Valter, Guarini Anna, Deaglio Silvia, Capello Daniela, Rabadan Raul, et al. Mutations of NOTCH1 Are An Independent Predictor of Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 283 - Session: 641. CLL - Biology and Pathophysiology, excluding Therapy: Genomics and Pathogenesis of CLL.
71. Rossi Davide, Brusaggini Alessio, Spina Valeria, Rasi Silvia, Khiabani Hossein, Messina Monica, Fangazio Marco, Vaisitti Tiziana, Guarini Anna, Giudice Ilaria Del, Cerri Michaela, Cresta Stefania, Deambrogi Clara, Gargiulo Ernesto, Gattei Valter, Forconi Francesco, Bertoni Francesco, Deaglio Silvia, Rabadan Raul, Pasqualucci Laura, et al. Mutations of the SF3B1 splicing Factor in Chronic Lymphocytic Leukemia: Association with Progression and Fludarabine-Resistoriness. ASH Annual Meeting. *Blood* 2011, (21): 464 - Session: 641. CLL - Biology and Pathophysiology, excluding Therapy: Genetics and Genomic Aberrations.
72. Rossi Davide, Rinaldi Andrea, Kwee Ivo, Arcaini Luca, Lucioni Marco, Gattei Valter, Marasca Roberto, Forconi Francesco, Berger Françoise, Cogliatti Sergio, Zucca Emanuele, Gaidano Gianluca, Bertoni Francesco. Richter Syndrome (RS): Genome-Wide Promoter Methylation Profile Differs From De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) and Affects Genes Involved in Stem-Cell Maintenance and TP53 Pathway. ASH Annual Meeting.

Blood 2011, (21): 1359 - Session: 602. Disordered Gene Expression in Hematologic Malignancy, including Disordered Epigenetic Regulation: Poster I.

73. Rossi S., Toffolatti L., Gasparotto D., Gallina G., Scaramel E., Marzotto A., Messerini L., Bearzi I., Mazzoleni G., Capella C., Arrigoni G., Gnocchi C., Casali C., Maestro R., Dei Tos A. P. SDHB staining in sporadic GISTs: a report from a population-based Italian study (REGISTER study).USCAP Annual Meeting, San Antonio, Texas. Lab Invest 2011, (suppl): 166A - 695.
74. Rupolo M., Manuele R., Abbruzzese L., Fratino L., Mazzucato M., Durante C., Bulian P., Lubiato L., Tirelli U., Michieli M. Comprehensive geriatric assessment of elderly patients with lymphomas candidate to autologous bone marrow transplantation. A single-centre experience.EBMT 2011. Bone Marrow Transpl 2011, (suppl 1): S252 - Session: Physicians Poster Abstracts. P871.
75. Sigalotti L. Epigenetic remodelling of human melanoma: therapeutic implications.Tumor immunology meets oncology (TIMO) VII, Halle, Germany. Cancer Immunol Immunother 2011, (-): 299 - 303.
76. Spina M., Tirelli U., Fratino L., Balzarotti M., Uziel L., Giacalone A., Ferreri A., Santoro A. Comprehensive geriatric assessment-adapted chemotherapy in elderly patients (> 70 years) with diffuse large B-CELL non-hodgkin's lymphoma (DLBCL): final results and long term follow-up.16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. Haematol-Hematol J 2011, (s2): 156 - Session: Non-Hodgkin lymphoma - Clinical 1 - 0375.
77. Spina M., Martellotta F., Berretta M., Zanet E., Lleshi A., Canzonieri V., Bulian P., Bibas M., Antinori A., Uziel L., Manna A., Carbone A., Tirelli U. Phase II study of intrathecal long acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in hiv-related non-hodgkin's lymphoma.16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. Haematol-Hematol J 2011, (s2): 154 - Session: Non-Hodgkin lymphoma - Clinical 1 - 0370.
78. Spina M., Jaeger U., Sparano J. A., Talamini R., Rossi G., Vaccher E, 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).16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. Haematol-Hematol J 2011, (s2): 152 - Session: Non-Hodgkin lymphoma - Clinical 1 - 0365.
79. Stacchiotti A., Verderio P., Messina A., Morosi C., Collini P., Llombart Bosch A., Martin J., Comandone A., Grignani G., Quagliuolo V., Picci P., Frustaci S. Tumor response assessment by modified choi criteria in localised high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy.ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2011, (15_suppl):
80. Stacchiotti S., Verderio P., Messina A., Morosi C., Ferraro A., Quagliuolo V., Martin J., Comandone A., Grignani G., Picci P., Frustaci S., Gronchi A., Casali P. G. Tumor response and outcome in localized high-risk soft tissue sarcomas (STS) treated with preoperative chemotherapy (CHT) with or without radiation therapy (RT) within a phase III trial from the Italian Sarcoma Group (ISG) and the Spanish Sarcoma Group (GEIS).ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2011, (15_suppl): 10019 -
81. Tirelli U. Moderatore III sessione: cosa significa successo nelle terapie integrate e/o innovative.Congresso per il XV anno di fondazione del GUONE "Multidisciplinarietà in Uro-Oncologia, Aviano. Guonews 2011, (Gennaio): 15 -
82. Toffoli G. Farmacogenetica e personalizzazione della terapia nel carcinoma della prostata.Congresso per il XV anno di fondazione del GUONE "Multidisciplinarietà in Uro-Oncologia, Aviano. Guonews 2011, (Gennaio): 33 - 34.
83. Trovò M., Roncadin M., Massarut S., Micheli E., Mileto M., Chiovati P., Sartor G., Capra E., Trovò M. G. External Beam Partial Breast Irradiation using 4 Gy Delivered Once a Day in 10 Fractions: Toxicity and Cosmesis.53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. Int J Radiat Oncol 2011, (2): S240 - 2057.
84. Trovò M., Durofil E., Polesel J., Roncadin M., Perina T., Massarut S., Carbone A., Trovò M. G. Loco-regional Failure in Early-stage Breast Cancer Patients Treated with Radical Mastectomy and Adjuvant Systemic Therapy: Which Patients Benefit from Post-mastectomy Irradiation?53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. Int J Radiat Oncol 2011, (2): S91 - 182.
85. Vaidya Jayant S., Baum Michael, Tobias Jeffrey S., Wenz Frederik, Massarut Samuele, Keshtgar Mohammed, Hilaris Basil, Saunders Christobel, Williams Norman R., Brew-Graves Chris, Corica Tammy, Roncadin Mario, Kraus-Tiefenbacher Uta, Satterlin Marc, Bulsara Max, Joseph David. Long-Term Results of Targeted Intraoperative Radiotherapy (Targit) Boost During Breast-Conserving Surgery.53rd ASTRO Annual Meeting, Miami Beach, Fla. Int J Radiat Oncol 2011, (4): 1091 - 1097.
86. Vaisitti Tiziana, Serra Sara, Audrito Valentina, Pepper Chris, Rossi Davide, D'Arena Giovanni, Laurenti Luca, Zucchetto Antonella, Gattei Valter, Gaidano Gianluca, Malavasi Fabio, Deaglio Silvia. CD38 Regulates Homing and Engraftment of CLL Cells.ASH Annual Meeting. Blood 2011, (21): 3873 - Session: 641. CLL - Biology and Pathophysiology, excluding Therapy: Poster III.
87. Ventre M. B., Donadoni G., Re A., Spina M., Cattaneo C., Fumagalli L., Rossi G., Tirelli U., Ferreri A. J. M. Sa-

fety and activity of intensive short-term chemoimmunotherapy in HIV-positive (HIV+) patients (PTS) with burkitt lymphoma (BL).43° Congress of the Italian Society of Hematology, Napoli. Haematol-Hematol J 2011, (s3): 126 - Session: Poster Lymphomas II - P208.

88. Ventre Marta Bruno, Donadoni Giovanni, Re Alessandro, Spina Michele, Cattaneo Chiara, Fumagalli Luca, Mappa Silvia, Govi Silvia, Rossi Giuseppe, Tirelli Umberto, Ferreri Andres JM. Safety and Activity of Intensive Short-Term Chemoimmunotherapy in HIV-Positive (HIV+) Patients (pts) with Burkitt Lymphoma (BL).ASH Annual Meeting. Blood 2011, (21): 2692 - Session: 623. Lymphoma - Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Poster II.
89. Zanussi S., Manuele R., Rupolo M., Pratesi C., Caffau C., Bortolin M. T., Tedeschi R., Mazzucato M., Abbruzzese L., Vaccher E, Spina M., Tirelli U., Basaglia G., Michieli M., De Paoli P. Long term immune reconstitution in hiv-positive relapse/refractory lymphoma patients after autologous stem cell transplantation.ICAR 2011, Firenze. Infection 2011, (suppl): S57 - PO07.
90. Zanussi S., Rupolo M., Manuele R., Pratesi C., Caffau C., Bortolin M. T., Tedeschi R., Vaccher E, Spina M., Mazzucato M., Tirelli U., Basaglia G., Michieli M., De Paoli A. Long-term immune reconstitution in HIV-positive relapse/refractory lymphoma patients after autologous stem cell transplantation.EBMT 2011. Bone Marrow Transpl 2011, (suppl 1): S200 - Session: Physicians Poster Abstracts. P736.
91. Zanussi S., Basaglia G., Casarotto M., Tedeschi R., Fornasari M., Maiero S., Canzonieri V., De Re V., De Paoli P., Cannizzaro R. Autoimmune chronic atrophic gastritis and Helicobacter pylori: prevalence of the infection and genetic heterogeneity.XVII Congresso Nazionale delle Malattie Digestive FISMAD 2011, Torino. Digestive and Liver Disease 2011, (suppl): S115 - S264.
92. Zucchetto A., Vaisitti T., Benedetti D., Dal Bo M., Bomben R., Degan M., Serra S., Brusa D., Del Principe M. I., Rossi D., Pozzato G., Del Poeta G., Gaidano G., Malavasi F., Deaglio S., Gattei V. Functional CD49D/CD38 molecular association is detrimental for clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia.16th Congress of the European Hematology Association, London, United Kingdom. Haematol-Hematol J 2011, (s2): 441 - Session: Chronic lymphocytic leukemia - Genes and microenvironment - 1052.
93. Zucchetto A., Ronco G., Giorgi-Rossi P., Zappa M., Franzo A., Paci E., Serraino D. Impatto dello screening cervicale organizzato nelle aree italiane coperte da registro tumori.XXXV Congresso Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Torino. Epidemiol Prev 2011, (suppl 1): 129-130 - 100.

COMUNICAZIONI PUBBLICATE SU VOLUMI DEGLI ATTI

1. Annunziata M. A. Il tempo della Riabilitazione. Convegno: Ecce Homo – ma se questo è un uomo. Umanizzazione e de umanizzazione del dolore e del morire. Padova, 28-29 marzo, 2010. Libro degli atti, (-) :138-140 - 3.6. <<http://www.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/atti/28OTTOBRE/PONTON.pdf>> <<http://172.17.177.14/fulltext/2011/comunicazioni/PSO372-RDT372.pdf>>
2. Belletti B., Sonogo M., Berton S., Perin T., Massarut S., Baldassarre G. Role of p70S6K in breast cancer recurrence. AACR 102nd Annual Meeting 2011. April 2-6, 2011, Orlando, Florida. 1419 - Session: Cell Migration and Invasion 2. <<http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=2734&sKey=1bb83699-fdd3-4bb4-9e77-22b13a44a8c2&cKey=0fe0937d-4a29-4c7e-8b1b-5dfb5e89ff40&mKey=%7b507D311A-B6EC-436A-BD67-6D14ED39622C%7d>>
3. Benedetti D., Zucchetto A., Tissino E., Marconi D., Dal Bo M., Bomben R., Deaglio S., Gaidano G., Del Poeta G., VanMeter A. J., Espina V., Liotta L., Gattei V. Circulating CLL cells expressing markers of clinical aggressiveness display a phosphoproteomic profile consistent with a constitutive receptor engagement. Fourteenth International Workshop On Chronic Lymphocytic Leukemia. Houston, Texas, USA, 28-30 october 2011, Abstract book, <www.iwcll.org>
4. Bidoli E., Pelucchi C., Zucchetto A., Negri E., Dal Maso L., Polesel J., Boz G., Montella M., Franceschi S., Serraino D., La Vecchia C., Talamini R. Tumore del pancreas e consumo di fibre alimentari: studio caso-controllo in Italia. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract online, (-) :ABS_05 - <<http://www.registri-tumori.it/cms/node/1761>>
5. Birri S., Fratino L., Bidoli E., Polesel J., Talamini R., Little D., Forgiarini O., De Santis E., Zanet L., Serraino D. Prostate specific antigen (PSA) use and incidence of prostate cancer (PC) among elderly men in North-East Italy: a population-based evaluation study. International Society of Geriatric Oncology (SIOG): 11th SIOG meeting. Paris, France, 4-5 November, 2011. Abstract book,
6. Borgna S., Maestro R., Santarosa M. Silencing of ZEB1 and SNAI2 promotes Mesenchymal-to-Epithelial transition and downregulation of stem properties. 17th SIBBM Seminar - Frontiers in Molecular Biology. Trieste, 26-28 May, 2011. Abstract book, (-) :42 -

7. Borgna S., Armellin M., Maestro R., Santarosa M. Knockdown of EMT-driving genes in breast cancer promotes Mesenchymal-to-Epithelial transition and reduction of stem cell population. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book, (-) :Session: Cancer Stem Cells - 2C -
8. Cannizzaro R. Chemotherapy-induced damage to the GI tract. Drug-Induced Gastrointestinal damage: prevention & treatment. Treviso, 10-11 June, 2011. Abstract book, (-) :80 - 82. <[http://www.planning.it/download/_1628/TREVISO%20Congress%20\[Preliminary%20Program\].pdf](http://www.planning.it/download/_1628/TREVISO%20Congress%20[Preliminary%20Program].pdf)>
9. Celegato M., Fregona D., Mongiat M., Ronconi L., Borghese C., Canzonieri V., Casagrande N., Colombatti A., Aldinucci D. Antitumor activity of gold (III) dithiocarbamate-peptide in prostate cancer cells and xenografts. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book, (-) :8L -
10. Covre A., Coral S., Nicolay H. J., Parisi G., Rizzo A., Colizzi F., Fonsatti E., Fratta E., Sigalotti L., Maio M. Epigenetic remodeling of gene expression profiles in neoplastic and normal tissues by in vivo pharmacologic demethylation: immunotherapeutic implications. Clinical Epigenetics International Meeting. Homburg/Saar, 11-12/03/2011. Abstract proceedings, (-) :16 - 17.
11. Covre A., Coral S., Nicolay H. J., Parisi G., Rizzo A., Colizzi F., Fonsatti E., Fratta E., Sigalotti L., Maio M. Epigenetic remodeling of gene expression profiles in neoplastic and normal tissues by in vivo pharmacologic demethylation: immunotherapeutic implications. ESCII/NIBIT Meeting 2011: New Perspectives in the Immunotherapy of Cancer. Siena, 19-22/10/2011. Abstract proceedings,
12. Crocetti E., De Angelis R., Guzzinati S., Buzzoni C., Capocaccia R., Lise M., Dal Maso L. La prevalenza dei tumori: confronti internazionali. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract book, (-) :ABS_22 -
13. Dal Maso L., De Angelis R., Guzzinati S. La prevalenza dei tumori in Italia. Persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenuti e guariti. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract book, (-) :ABS_25 -
14. Dal Maso L., Guzzinati S., Lise M., Buzzoni C., Capocaccia R., Crocetti E., De Angelis R. Stima dei pazienti guariti tra le persone che convivono con tumore in Italia. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract book, (-) :ABS_24 -
15. Del Pup L., Canzonieri V., Serraino D., Campagnutta E., Giorda G., Sopracordevole F., De Piero G., Zanin G., Lucia E. Vaginal cytology in gynecologic cancer follow up: which sampling device? The 14th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology e Infertility. Paris, France, November 17-20, 2011. A91 - P255.
16. Del Pup L. Screening oncologici nella donna in età perimenopausale. Convegno multidisciplinare di educazione continua in medicina. Abano Terme, Padova, 13-14 maggio, 2011. AtTi, 10 -
17. Del Pup L. Vaginal estrogen therapy with promestriene in oncology patients. 22nd Annual Meeting. Washington, DC, September 21-24, 2011. Abstract book, 48 - P-33.
18. Del Pup L. Can promestriene be used even in oncology patients? The 14th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology e Infertility. Paris, France, November 17-20, 2011. A33 - O80.
19. Del Pup L. Menopause, aging and gynecological oncology. 13th World Congress on Menopause. Roma, 8-11 giugno, 2011. Selected papers, 58 - 62.
20. Del Pup L. Treatment of dyspareunia in female cancer patients. 13th World Congress on Menopause. Roma, 8-11 giugno, 2011. Selected papers, 300 - 301.
21. Di Maro G., Salerno P., Bencivenga T. C., Orlandella F., Maestro R., Fusco A., Santoro M., Salvatore G. Twist1 plays a pleiotropic role in determining the anaplastic thyroid cancer phenotype. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book, (-) :3P -
22. Djebbari A., Ali M., Kotlyar M., Fortney K., Pastrello C., Jurisica I. A Predictive Networks Approach to Drug Discovery: Integrating Multiple Levels of Evidence. 177th AAAS Annual Meeting. Whashington, 17-21 Febbraio, 2011. Abstract book,
23. Dolcetti R. Neoadjuvant trastuzumab and paclitaxel combination induces a high rate of pathological complete responses in locally advanced breast cancer by exploiting host antitumor immunity. 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (Texas), 6-11/12/2011. Atti,
24. Dolcetti R., Crivellari D., Muraro E., Martorelli D., Miolo G., Lombardi D., Massarut S., Perin T., Talamini R., Turchet E., Comaro E., Carbone A., Veronesi A. Neoadjuvant Trastuzumab and Paclitaxel Combination Induces a High Rate of Pathological Complete Responses in Locally Advanced Breast Cancer by Exploiting Host Antitumor Immunity. The 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, December 6-10, 2011. Online, Poster session: Treatment - Therapeutic Strategies: Neoadjuvant Chemotherapy P3-14-25. <<http://sabcs.org/ProgramSchedule/PosterSessions.asp?SessionGroupID=97>>
25. Dolcetti R., Martorelli D., Fae D. A., Muraro E., Vaccher E., Barzan L., Franchin G., Comaro E., Carbone A. Generation of EBV-Specific CTL lines eriche in B2M specificities for improved adoptive immunotherapy of

- nasopharyngeal carcinoma. 5th International Symposium on nasopharyngeal carcinoma. Penang (Malaysia), 21-25/06/2011. Atti,
26. Dolcetti R., Martorelli D., Muraro E., Miolo G., Lombardi D., Massarut S., Perin T., Turchet E., Comaro E., Carbone A., Veronesi A., Crivellari D. Multi-epitopic anti-tumor T cell responses and efficient Trastuzumab-mediated ADCC promote a favorable clinical outcome in HER2+ breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. 98° Annual Meeting of the American Association of Immunologists. San Francisco (California), 13-17/05/2011. Atti,
 27. Fabris L., D'Andrea S., Berton S., Calin G. A., Belletti B., Baldassarre G. TARGIT modulates miR-223 expression in breast tumor microenvironment to control EGF levels. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book,
 28. Fabris M., Pasini E., Quartuccio L., Salvin S., Pontarini E., Fabro C., Curcio F., Dolcetti R., De Vita S. High prevalence of Chlamydophila Psittaci subclinical infection in Italian patients with Sjögren's syndrome: etiopathological implications. 11° International Symposium on Sjögren's syndrome. Atene, 28/09/2011 - 01/10/2011. Atti del convegno,
 29. Fae D. A., Martorelli D., Muraro E., Vaccher E, Barzan L., Franchin G., Comaro E., Carbone A., Dolcetti R. Generation of EBV-Specific CTL lines enriche in B2M specificities for improved adoptive immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma. 3st Annual Meeting of the Italian Cancer Society: Back to the Future: Translating Cancer Research from Bedside to Bench and Back. Torino, 19-22/10/2011. Atti,
 30. Fiore D., Verderio P., Ferraro A., Majo J., Quagliolo V., De Paoli A., Sangalli C., Martin J., Gherlinzoni F., Tendero O., Pizzamiglio S., Lopez-Pousa A., Picci P., Casali P. G., Gronchi A. Quality of surgery and outcome in localized, high-risk soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall after neoadjuvant treatment: exploratory analysis from a phase III randomized trial from the Italian Sarcoma Group and Spanish Sarcoma Group. Meeting of the Connective tissue Oncology Society (CTOS) and Musculoskeletal tumor Society (MSTS). Chicago, Illinois, October 26-29, 2011. Abstract book, (-) :Session: Soft Tissue Tumors II - 19 - 99. <<http://www.ctos.org/meeting/2011/program.pdf>>
 31. Gronchi A., De Paoli A., Dani C., Merlo D. F., Quagliuolo V., Grignani G., Bertola G., Navarra P., Sangalli C., Dei Tos A. P., Fiore D., Casali P. G. Preoperative chemo-radiation therapy for localized retroperitoneal soft tissue sarcoma (STS): a phase II study from the Italian Sarcoma Group. Meeting of the Connective tissue Oncology Society (CTOS) and Musculoskeletal tumor Society (MSTS). Chicago, Illinois, October 26-29, 2011. Abstract book, (-) : Session: Soft Tissue Tumors II - 16 - 93-94. <<http://www.ctos.org/meeting/2011/program.pdf>>
 32. Guzzinati S., Buzzoni C., De Angelis R., Lise M., Capocaccia R., Dal Maso L., Crocetti E. Determinanti delle differenze nella prevalenza dei tumori in Italia. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract book, (-) :ABS_23 -
 33. Lestuzzi C., Meneguzzo N. ... Convegno regionale ANMCO, Friuli Venezia Giulia, Cardioncologia. Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 9 aprile 2011.
 34. Lestuzzi C. Farmaci biologici e tossicità cardiovascolare: quale impatto clinico? Nuovi farmaci in oncologia... nuove tossicità. San Giovanni Rotondo (FG), 28-29 novembre 2011.
 35. Lestuzzi C. Pericardite neoplastica: ruolo dell'ecocardiografia nella valutazione dell'efficacia di differenti strategie. Convegno nazionale SIEC Simposio Cardioncologia. Napoli, 14-16 aprile 2011.
 36. Lestuzzi C. Cardiopatia ischemica e cancro. Corso formativo Cardiologia clinica 2011. Roma, 29 ottobre 2011.
 37. Lestuzzi C. Patologia del pericardio. Corso di aggiornamento Cardiotossicità nel paziente oncologico parte 2. Torino, 11 novembre 2011.
 38. Lestuzzi C. Tumori cardiaci. Aggiornamenti in cardiologia, autunno 2011, ANMCO. Treviso, 1 dicembre 2011.
 39. Lestuzzi C. Cardioncologia: lettura. Congresso regionale ARCA Sicilia. Mondello (PA), 16 ottobre 2011.
 40. Lestuzzi C. Tumori del cuore. XXI riunione scientifica biennale APCI Associazione per la Patologia Cardiovascolare Italiana. Monte Porzio Catone, Roma, 17-18 giugno 2011.
 41. Lestuzzi C. Simposio cardioncologia: gestione interdisciplinare del paziente oncologico e cardiopatico. Mestre (VE), 28 maggio 2011.
 42. Lestuzzi C. Simposio cardioncologia e minimaster: tumori primitivi e secondari, cardiotossicità dei nuovi farmaci. 72° Congresso Nazionale SIC. Roma, 10-12 dicembre 2011.
 43. Lestuzzi C. Lezione a cardiologi e oncologi su pericarditi neoplastiche e cardiotossicità. Milano, Ospedale Niguarda, 23 marzo 2011.
 44. Lestuzzi C. Cardiotossicità da antineoplastici. Incontro Triveneto AIOM. Trento, 13-14 ottobre 2011.
 45. Lorenzetto E., Boeri M., Gasparini P., Rossi S., Piccinin E., Facchinetti F., Grizzo A., Sozzi G., Massimino M., Maestro R., Modena P. Defining the role of YAP1 in 11q22-amplified cancer cell lines. 17th SIBBM Seminar - Frontiers in Molecular Biology. Trieste, 26-28 May, 2011. Abstract book, (-) :60 -
 46. Martorelli D., Guidoboni M., De Re V., Muraro E., Turrini R., Merlo A., Pasini E., Caggiari L., Romagnoli L.,

- Spina M., Mortarini R., Gasparotto D., Mazzucato M., Carbone A., Rosato A., Anichini A., Dolcetti R. IGKV3 proteins as candidate “off-the-shelf” vaccines for kappa-light chain-restricted B cell non-Hodgkin’s lymphomas. 98° Annual Meeting of the American Association of Immunologists. San Francisco (California), 13-17/05/2011. Atti,
47. Martorelli D., Fae D. A., Muraro E., Comaro E., Mastorci K., Dal Col J., Dolcetti R. Generation of EBV-Specific CTL lines enriche in BARTF1 specificities for improved adoptive immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma. European Epstein-Barr Virus Meeting 2011. Lione (Francia), 16-17/06/2011. Atti,
 48. Mascarin M., Giuliano F. M., Coassin E., De Paoli A., Trovò M. G. Adolescent and young adult patients (AYA) with pediatric-type tumors, treated with helical tomotherapy (HT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT). The Aviano (Italy) cancer center experience. XXI Congresso Nazionale Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO). Genova, 19-22 novembre, 2011. Abstract book, (-) :113 - C081. <http://airo.abstracts.it/pages/informazioni_generali.html>
 49. Mascarin M., Elia C. Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c’è fuori. Convegno: Ecce Homo – ma se questo è un uomo. Umanizzazione e de umanizzazione del dolore e del morire. Padova, 28-29 marzo, 2010. Libro degli atti, (-) :131-137 - 3.5. <<http://www.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/atti/28OTTOBRE/PONTON.pdf>> <<http://172.17.177.14/fulltext/2011/comunicazioni/PSO372-RDT372.pdf>>
 50. Mastorci K., Dal Col J., Fae D. A., Inghirami G., Ponzoni M., Doglioni C., Dolcetti R. 9-cis-retinoic acid/interferon-alpha combination sensitizes mantle cell lymphoma to Doxorubicin and Bortezomib-induced apoptosis through phospholipid scramblase 1 up-regulation. 53st Annual Meeting of the Italian Cancer Society: Back to the Future: Translating Cancer Research from Bedside to Bench and Back. Torino, 19-22/10/2011. Atti,
 51. Meneguzzo N., De Cicco M. Telemetria per monitoraggio cardiotoxicità. Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, gennaio 2011.
 52. Mongiat M., Spessotto P., De Re V., Fornasarig M., Maiero S., De Paoli P., Canzonieri V., Cannizzaro R. SDHB immunohistochemical and molecular analysis in sporadic gists: a report from a population-based italian study (register study). ICCU 2011: The 3th annual International Congress of Cellvizio Users. Nice, France, April 8-11, 2011. Abstract book, <<http://www.maunakeatech.com/sites/maunakeatech.com/files/files/Program-ICCU2011.pdf>>
 53. Pellizzari I., Fabris L., Berton S., Segatto I., Armenia J., Belletti B., Baldassarre G. A new CDK-independent function of p27kip1 in the control of cell proliferation. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book, (-) :10P -
 54. Ponton P., Mores M. J., Puntin M., Tasinato D., Vecchi R., Zanolin D., Zotti P. Attuazione Regionale della Legge 38 e sviluppo del Piano Oncologico Regionale in Friuli Venezia Giulia - Il contributo degli Psicologi SICP del FVG. XVIII Congresso Nazionale Società Italiana Cure Palliative (SICP). Trieste, 26-29 ottobre, 2011. Abstract on line, <<http://www.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/atti/28OTTOBRE/PONTON.pdf>> <<http://172.17.177.14/fulltext/2011/comunicazioni/PSO370.pdf>>
 55. Pozzo F., Dal Bo M., Bomben R., Rossi F. M., Zucchetto A., Cattarossi I., Degan M., Benedetti D., Tissino E., Bulian P., Di Raimondo F., Pozzato G., Rossi D., Gaidano G., Del Poeta G., Secchiero P., Zauli G., Gattei V. Detection of p53 dysfunction in chronic lymphocytic leukemia by an in-vitro functional assay based on p53 activation by the non-genotoxic drug Nutlin-3. Fourteenth International Workshop On Chronic Lymphocytic Leukemia. Houston, Texas, USA, 28-30 october 2011, Abstract book, <www.iwcll.org>
 56. Ronconi L., Aldinucci D., Trevisan A., Dou Q. P., Formaggio F., Fregona D. Groundbreaking gold(III)-based anticancer agents. 15th International Conference on Biological Inorganic Chemistry - 15th ICBIC. Vancouver (Canada), 2011, Abstract book, P291 -
 57. Rossi S., Gasparotto D., Toffolatti L., Gallina G., Marzotto A., Scaramel E., Messerini L., Bearzi I., Mazzoleni G., Capella C., Arrigoni G., Gnocchi C., Casali P. G., Maestro R., Dei Tos A. P. SDHB immunohistochemical and molecular analysis in sporadic gists: a report from a population-based italian study (register study). Meeting of the Connective tissue Oncology Society (CTOS) and Musculoskeletal tumor Society (MSTS). Chicago, Illinois, October 26-29, 2011. Abstract book, (-) :Poster 214 - 421. <<http://www.ctos.org/meeting/2011/program.pdf>>
 58. Serraino D. EUROMED Cancer Registries Workshop. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract book, <<http://www.registri-tumori.it/cms/>>
 59. Sessa C., Tonin E., Piccinin E., Pivetta F., Rosano C., Maestro R. Twist1 interacts with and promotes p53 degradation. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book, (-) :8A -
 60. Sessa S., Pivetta F., Piccinin S., Maestro R. Twist1 interacts with and promotes p53 degradation. 17th SIBBM Seminar - Frontiers in Molecular Biology. Trieste, 26-28 May, 2011. Abstract book, (-) :33 -
 61. Sigalotti L. Epigenetic modulation of tumor antigens. ESCII/NIBIT Meeting 2011: New Perspectives in the Immunotherapy of Cancer. Siena, 19-22/10/2011. Abstract proceedings,
 62. Silvestri V., Rizzolo P., Graziano V., Navazio A. s., Falchetti M., Zanna I., Masala G., Manoukian S., Barile M., D’Amico C., Varesco L., Russo A., Giannini G., Cortesi L., Viel A., Montagna M., Radice P., Palli D., Ottini L.

- Low penetrance breast cancer susceptibility alleles in male breast cancer: results from the first multicentre study in Italy. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC). Torino, 19-22 Ottobre, 2011. Abstract book, (-) :24B -
63. Tasinato D., Mores M. J., Ponton P., Puntin M., Vecchi R., Zanolin D., Zotti P. Lavoro di équipe o collage di prestazioni multi professionali? Le riflessioni dello psicologo sul sostenere o supervisionare un'équipe che non c'è. XVIII Congresso Nazionale Società Italiana Cure Palliative (SICP). Trieste, 26-29 ottobre, 2011. Abstract on line, <<http://www.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/atti/28OTTOBRE/TASINATO.pdf>> <<http://172.17.177.14/fulltext/2011/comunicazioni/PSO370.pdf>>
 64. Tedeschi R., Bortolin M. T., Bidoli E., Zanussi S., Basaglia G., Vaccher E. Multi-analyte profiling of cytokines in advanced Kaposi's Sarcoma HIV+ patients treated with chemotherapy-HAART. Planet XMAP 2011, the art of multiplexing. Vienna, 28-29 settembre 2011.
 65. Tonin E., Sirocco F., Rossi S., Dei Tos A. P., Hannon G. J., Maestro R. Small non coding rnas in soft tissue sarcomas: an ngs approach. Meeting of the Connective tissue Oncology Society (CTOS) and Musculoskeletal tumor Society (MSTS). Chicago, Illinois, October 26-29, 2011. Abstract book, (-) :Poster 36 - 293. <<http://www.ctos.org/meeting/2011/program.pdf>>
 66. Truccolo I., Cipoat Mis C., Michilin N., Giacomello E., Capone D., De Paoli P. Working together in a Patient Education Group: a possible new role for a biomedical librarian. EAHIL Workshop 2011. Istanbul, Turkey, 5-8 June, 2011. Abstract book, (-) :82-83 - Parallel session D. <<http://eahil2011.ku.edu.tr/plenarysession>>
 67. Zucchetto A., Ronco G. Il nuovo progetto Impatto degli screening oncologici: screening della cervice uterina. XV Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori (ARIUM). Palermo, 9-11 maggio, 2011. Abstract online, <<http://www.registri-tumori.it/cms/node/1820>>
 68. Zucchetto A., Ronco G. The impact of Pap smear screening on cervical cancer in Italy: a National-based multicentric collaborative study. Convegno: Congrès GRELL Groupe des registres de langues latines. Caen, Francia, 1-3 giugno, 2011. Abstract book, (-) :77-78 - O_29.

COMUNICAZIONI ORALI

1. Aldinucci D. Chemokines and chemokine receptors in cancer: role of microenvironment. International meeting, Napoli, 26-27 September, 2011.
2. Annunziata M. A. La relazione di aiuto con il malato oncologico. Corso di Formazione per infermieri - Progetto HUCARE (evento ECM), Cremona, 05-06 marzo 2011.
3. Annunziata M. A. Tumore al seno: vissuti, emozioni, bisogni. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 29 aprile, 2011. 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>>
4. Annunziata M. A. La persona con un passato oncologico: quale riabilitazione? XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.). La Riabilitazione in Oncologia: integrazione di saperi e tecniche, Brescia, 23-25 novembre 2011.
5. Annunziata M. A. La gestione dello stress nella professione medica. Corsi di formazione per Medici. Azienda per i Servizi Sanitari n° 3 "Alto Friuli"(evento ECM), 15 aprile, 14 ottobre, 2011.
6. Annunziata M. A. Autoconsapevolezza: elementi essenziali per la relazione di aiuto. Corso di Formazione per personale sanitario (evento ECM), Aviano, 7-8 aprile 2011.
7. Annunziata M. A. La comunicazione con il malato oncologico. Corso di Formazione per infermieri - Progetto HUCARE (evento ECM), Cremona, 05-06 marzo 2011.
8. Annunziata M. A. La valutazione del distress: sesto parametro vitale in oncologia. 3^ Conferenza Regionale HPH del Friuli Venezia Giulia. La rete HPH e il guadagno di salute in tutte le politiche: il valore della rete, Monfalcone, 05 maggio 2011.
9. Annunziata M. A., Giovannini L., Muzzati B. Sessualità e intimità nella lungosopravvivenza oncologica: risultati preliminari della prima clinica italiana di oncologia riabilitativa per lungoviventi. XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.). La Riabilitazione in Oncologia: integrazione di saperi e tecniche, Brescia, 23-25 novembre 2011.
10. Annunziata M. A., Muzzati B., Giovannini L., Mella S. La cancer-related fatigue in fase terapeutica e nella lungovivenza oncologica: un confronto trasversale. XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.). La Riabilitazione in Oncologia: integrazione di saperi e tecniche, Brescia, 23-25 novembre 2011.
11. Annunziata M. A. I corsi di formazione del Personale. Diffondere la cura dell'umanizzazione in Italia: il progetto HUCARE. Risultati e prospettive, Milano, 06 giugno 2011.

12. Annunziata M. A. La Formazione psicologica degli operatori. Diffondere la cura dell'umanizzazione in Italia: il progetto HUCARE. Il ruolo dello psicologo nel processo di umanizzazione dell'assistenza oncologica (evento ECM), Milano, 06 giugno 2011.
13. Annunziata M. A. Ruolo dell'oncologo nelle fasi critiche della malattia: l'importanza della comunicazione con il paziente e i suoi familiari. X Convegno Nazionale SIPO Veneto. L'umanizzazione delle cure in Oncologia: Psiconcologia: luoghi di comunicazione e spiritualità (evento ECM), Padova, 27 maggio 2011.
14. Annunziata M. A. Aspetti psicologici: percezione del rischio e impatto emotivo del test genetico. Corso di formazione per Medici di Medicina generale. Il management diagnostico-organizzativo delle famiglie ad alto rischio genetico per carcinoma mammario e ovarico (evento ECM), Aviano, 22 dicembre 2011.
15. Annunziata M. A. La relazione di aiuto con il malato oncologico. Corso di formazione per Infermieri. Marchangolo III. Stargate: when the tumors s not the only target (evento ECM), S. Severino Marche, 18 novembre 2011.
16. Annunziata M. A. La Relazione empatica. Corso di formazione per volontariato all'assistenza del malato oncologico e AIDS. Associazione Insieme, Aviano, 7-10 novembre 2011.
17. Annunziata M. A. La relazione fra operatore sanitario e paziente. Corso di formazione e di aggiornamento professionale della Regione Friuli Venezia Giulia per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS D.M. n. 135/1990, Aviano, 12 novembre 2011.
18. Antunovic L., Borsatti E., Baresic T., Cimitan M. FDG-PET/CT for the detection of recurrent epithelial ovarian carcinomas: correlation with histology, serum Ca125 assay and conventional radiological modalities . VII Congresso della Società Croata di Medicina Nucleare, Opatjia (Croazia), 15-18 maggio, 2011.
19. Baldassarre G. Aggiornamenti trattamento locoregionale: correlazioni biologiche. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 27 aprile, 2011. 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=baldassarre>>
20. Baldo P. ... Cifav Focus Meetings: Gastroenterologia, Pordenone, ottobre 2011.
21. Biason P., Zanusso C., Boffo S., De Mattia E., Cecchin E., Hattinger C. M., Serra M., Toffoli G. Pharmacogenetics in osteosarcoma: the role of nucleotide excision repair gene variants in survival after neoadjuvant chemotherapy. III° Convegno monotematico Società Italiana di Farmacologia "Farmacogenomica e cancro : dal laboratorio alla clinica", Grado (GO), 8 ottobre, 2011.
22. Bidoli E., Pelucchi C., Zucchetto A., Negri E., Dal Maso L., Polesel J., Boz G., Montella M., Franceschi S., Seraino D., La Vecchia C., Talamini R. Studio caso-controllo su consumo di fibre alimentari e tumore del pancreas, in Italia. Associazione Italiana di Epidemiologia: Salute e sanità a 150 anni dell'unità d'Italia. Più vicini o più lontani?, Torino, 7-9 novembre, 2011.
23. Bidoli E. Rates and frequencies. Population denominators: sources and estimates/Practical calculation or rates using SEERStat. IARC Cours francophone CIRC/AIRTUM sur l'enregistrement des cancers et l'anlyse des données, Cairo, Egitto, 22-29 novembre, 2011.
24. Birri S., Bidoli E. Il quadro epidemiologico delle neoplasie in Friuli Venezia Giulia. ASSn6 CRO. Seminario: Le neoplasie professionali: un fenomeno sempre presente, Aviano, 6 dicembre 2011.
25. Boffo S., Marangon E., Cecchin E., De Mattia E., Innocenti F., Frustaci S., Buonadonna A., Miolo G., Colussi A. M., Turchet E., Biason P., Zanusso C., Mazzega E., Giusti P., Toffoli G. From bench to bedside: a genotype-guided phase I study of FOLFIRI and bevacizumab in advanced colo-rectal cancer patients. III° Convegno monotematico Società Italiana di Farmacologia "Farmacogenomica e cancro: dal laboratorio alla clinica", Grado (GO), 8 ottobre, 2011.
26. Boffo S. Genotype-guided phase I study for weekly paclitaxel in ovarian cancer patients. 35° Congresso Nazionale Società Italiana di Farmacologia "Il Farmaco dalla ricerca alla salute dell'uomo", Bologna, 14-17 Settembre, 2011.
27. Bomben F. Tumore al seno: vissuti, emozioni, bisogni. Focus sul Carcinoma Mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. VII edizione, Pordenone, 28 gennaio 2011.
28. Bomben F. Supporto psicopedagogico per bambini, adolescenti e giovani adulti. Supporto multidisciplinare in Oncoematologia Pediatrica: esperienze a confronto, Perugia, 10-11 febbraio 2011.
29. Bomben F., Muzzati B., Annunziata M. A. Intraprendere le cure per un tumore al seno: stati emozionali e qualità di vita in giovani adulte. XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.), Brescia, 23-25 novembre 2011.
30. Bomben R. PCR quantitativa "Real-Time". La Biologia Molecolare: aspetti tecnici e risvolti clinici. IRCCRO_00295 (evento ECM), Aviano, 7-21-28 giugno, 2011. 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=bomben>>
31. Borghese C., Celegato M., Casagrande N., Pinto A., Carbone A., Colombatti A., Aldinucci D. Role of mesenchy-

- mal stem cells in tumor cells growth and drug resistance in classical hodgkin lymphoma. Convegno annuale della Associazione Italiana di Colture Cellulari (Onlus-Aicc), Roma, 21-23 Novembre, 2011.
32. Borgna S. Identification of molecular determinants involved in EMT in breast cancer stem cells. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 33. Borin D. High Sensitivity MEMS for biomolecular detection. Workshop, Biophys11-Biophysics and beyond 8 th annual Italian meeting of the TO61 INFN project, Arcidosso (GR), 7-9 settembre, 2011.
 34. Borin D., Melli M., Lazzarino M., Scoles G. High sensitivity MEMS for biomolecular detection. MONALISA's QUIDPROQUO, Nanotechnology meets clinical medicine, Aviano-Udine, 6-8 Ottobre, 2011.
 35. Borsatti E. Carcinoma differenziato tiroideo, Procedure diagnostiche nel follow-up. Patologia nodulare tiroidea: dalla diagnosi alla terapia, Percorso integrato ospedale - territorio. IRCCRO_00322 (evento ECM), Aviano, 19 novembre, 2011. 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=borsatti>>
 36. Borsatti E. Imaging funzionale. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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=borsatti>>
 37. Bortolin M. T. Multiplex analysis of cytokines by luminex xMap technology in HIV+ patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=bortolin>>
 38. Bortolus R. Modern radiotherapy techniques: can we miss HT? OncoSeminar 2011. Planning a comprehensive approach to prostate cancer, Milano, 20 ottobre 2011.
 39. Bortolus R. Introduzione e conclusione. Congresso "Hot topics in tema di carcinoma prostatico", Padova, 4 novembre 2011.
 40. Bortolus R. Introduzione. GUONEDI'. Il tumore muscolo-invasivo della vescica: cosa c'è di vecchio e di nuovo?, Trieste, 9 maggio 2011.
 41. Bortolus R. Introduzione. Convegno: Controversie in tema di carcinoma renale: evidenze ed opinioni a confronto, Padova, 31 gennaio 2011.
 42. Bortolus R. Lettura GUONE. 6° Congresso nazionale UROP, Jesolo (VE), 12-14 maggio 2011.
 43. Bortolussi R. Moderatore: Simposio con il contributo di dompé e mundipharma terapia di base e terapia al bisogno: un approccio consapevole al dolore nel paziente oncologico. XVIII Congresso Nazionale. Società Italiana di Cure Palliative, Trieste, 26-29 ottobre, 2011. <http://web.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/ATTI.pdf>
 44. Bortolussi R., Balestreri L. Introduzione: Le tecniche innovative di osteoplastica, radiofrequenza e crioterapia per il controllo dei sintomi nel malato neoplastico. XVIII Congresso Nazionale. Società Italiana di Cure Palliative (evento ECM), Trieste, 26-29 ottobre, 2011. <http://web.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/ATTI.pdf>
 45. Breda B. Rassegna delle patologie e degli interventi più comuni in chirurgia polmonare. Nursing al paziente operato al polmone. IRCCRO_00370 (evento ECM), Aviano, 28-29 novembre, 2011. 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=breda>>
 46. Breda B. Monitoraggio e assistenza post operatoria. Nursing al paziente operato al polmone. IRCCRO_00370 (evento ECM), Aviano, 28-29 novembre, 2011. 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=breda>>
 47. Brenca M. SMARCB1/NI1 inactivation in VA-ES-BJ epithelioid sarcoma cell line. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 48. Bulian P. Markers prognostici nell'ambito del protocollo LH2004. Gruppo di lavoro su linfoma di Hodgkin della Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ferrara, 30 settembre 2011.
 49. Bulian P. Mi sono confrontata con le colleghe e ho verificato che non ci siano sovrapposizioni di ferie per il lavoro di routine. III Corso di Citomorfologia del Midollo Osseo, Società Italiana di Medicina di Laboratorio, Pordenone, 25 giugno 2011.
 50. Bulian P. Appropriatazza nella citometria a flusso. Simposio Società Italiana di Citometria Clinica e Sperimentale (SICiCS) "La Citofluorimetria nel percorso decisionale della medicina di laboratorio", Parma, 15 Novembre 2011.
 51. Bulian P. Outcome prediction and its application in chronic lymphocytic leukemia. Seminario presso Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (CH), 25 febbraio 2011.

52. Buonadonna A. Chemioterapia adiuvante: è lo standard? Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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=buonadonna>>
53. Canzonieri V. Caratterizzazione anatomo-patologica, fattori predittivi. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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>>
54. Canzonieri V. Aspetti anatomopatologici e nuovi marcatori diagnostici e di farmacoresistenza nel carcinoma ovarico. Il Patologo nell'era della tailored therapy, Napoli, 14-15 marzo 2011.
55. Canzonieri V. Bio-banking management in a cancer center. ISBER 2011 annual meeting, Arlington (USA), 15-18 maggio 2011.
56. Canzonieri V. Ruolo delle fosfoproteine nella chemio resistenza delle cellule staminali tumorali di colon e retto con analisi comparativa immunofenotipica. Global biobanking 2011 conference, Londra, 27-29 settembre 2011.
57. Canzonieri V. Sviluppo di vaccini idiotipici per studi di fase I/II di immunoterapia "subset-specifica" per pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule. Italy-USA Collaborative program on Oncoproteomics, Roma, 01 dicembre 2011.
58. Canzonieri V. Ruolo delle fosfoproteine nella chemio resistenza delle cellule staminali tumorali di colon e retto con analisi comparativa immunofenotipica. European congress of Pathology, Helsinki, 27 agosto - 1 settembre 2011.
59. Cappelletti P. La medicina narrativa: una introduzione al tema. Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina. IRCCRO_00318 (evento ECM), Aviano, 16 settembre, 2011. 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=cappelletti>>
60. Carbone A. Correlazioni molecolari e patologiche nei linfomi non-Hodgkin. Tumori in HIV in era HAART X riunione nazionale, Aviano, 14 gennaio 2011.
61. Carbone A. Lavori scientifici del corso teorico/pratico. Il Patologo nell'era della Tailored therapy, Napoli, 14-15 marzo 2011.
62. Carbone A. Il linfoma follicolare in situ. Giornate anatomo patologiche Gallaratesi III edizione, Gallarate, 7-8 aprile 2011.
63. Carbone A. Immunodeficiency- associated lymphoproliferative disorders. Linfomi associati ad HIV. Aspetti classificativi e patogenetici, Bellinzona, 20 maggio 2011.
64. Carbone A. Oncogenic pathways biomarker analysis by IHC. 53° ASH Annual Meeting, San Diego, (USA), 06-12 dicembre 2011.
65. Carbone A. Diagnostica dei tumori solidi associate ai virus: nuovi aspetti. Virus e tumori solidi, Pavia, 21 ottobre 2011.
66. Carbone A. Rete nazionale e telepatologia. Programma straordinario 2006 ISS per ACC, Roma, 10-11 febbraio 2011.
67. Casagrande N., De Paoli M., Celegato M., Borghese C., Mongiat M., Colombatti A., Aldinucci D. Anticancer activity of liposomal cisplatin (lipoplatin) in cisplatin-sensitive and -resistant ovarian cancer cells. Convegno annuale della Associazione Italiana di Colture Cellulari (Onlus-Aicc), Roma, 21-23 Novembre, 2011.
68. Castronovo M. Self Assembling DNA Monolayer. Seminario, Scuola di Dottorato in Scienze e Tecnologie Farmaceutiche, Università di Trieste, Trieste, 29 luglio, 2011.
69. Castronovo M. Density-Dependent Enzyme Behaviour Inside Laterally Confined DNA Monolayers. Density-Dependent Enzyme Behaviour Inside Laterally Confined DNA Monolayers, Aviano CRO - Udine, 6-8 ottobre, 2011.
70. Castronovo M. The Effect of Confinement on Enzyme Diffusion and Reaction Inside DNA Nanostructures. Seminario, Scuola di Dottorato in Scienze e Tecnologie Farmaceutiche, Università di Trieste, Trieste, 29 luglio, 2011.
71. Castronovo M. Density-Dependent Enzyme Behaviour Inside Laterally Confined DNA Monolayers. Joint ICTP-KFAS Conference on Nanotechnology for Biological and Biomedical Applications (Nano-Bio-Med) (evento ECM), Trieste, 10-14 ottobre, 2011.
72. Cecchin E. Valutazione farmacogenetica in pazienti affetti da sindrome post-finasteride. Seminario "Sindrome post-finasteride", Trieste, 16 settembre, 2011.
73. Cecchin E. Carcinoma del retto: caratterizzazione farmacogenetica. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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=cecchin>>

74. Cecchin E., Zanusso C., D'Andrea M., Pella N., Errante D., Bonura S., Bari M., Medici M., Buonadonna A., Bionson P., De Mattia E., Boffo S., Toffoli G. Genetic polymorphisms in the early onset of oxaliplatin neuropathy after adjuvant FOLFOX. 35° Congresso Nazionale Società Italiana di Farmacologia "Il Farmaco dalla ricerca alla salute dell'uomo", Bologna, 14-17 Settembre, 2011.
75. Cecchin E. La Farmacogenetica nelle cure al paziente oncologico: dalla ricerca alla pratica clinica. Convegno "Personalizzare la terapia farmacologica ovvero farmacogenetica: dalla teoria alla pratica", Trieste, 7 ottobre, 2011.
76. Cecchin E. La diagnostica molecolare in farmacologia e radioterapia (farmacogenetica e farmacogenomica nella personalizzazione della chemioterapia antitumorale). Seminario presso l'Università di Padova, Facoltà di Farmacia, Padova, 15 aprile 2011.
77. Cecco S. Farmacologia dei farmaci oncologici innovativi, fattori di crescita, farmaci per il trattamento delle epatiti. La farmacia pubblica territoriale, la "Distribuzione Per Conto" (DPC) e i nuovi servizi. IRCCRO_00267 (evento ECM), Aviano, 24 marzo, 2011. 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=cecco>>
78. Cimitan M. Moderatore: Workshop IASON. Utilizzo clinico di traccianti innovativi PET (F-Choline, F-Dopa, fet e Fluoro). X Congresso Nazionale AIMN - XXII Corso di Aggiornamento Professionale in Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Rimini, 18-21 marzo, 2011.
79. Cimitan M. Le risposte del Medico Nucleare nel monitoraggio della terapia dei tumori del capo e collo. X Congresso Nazionale AIMN - XXII Corso di Aggiornamento Professionale in Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Rimini.
80. Corona G. Le interazioni farmacocinetiche dell' HAART. Corso Formazione e Aggiornamento Professionale della Regione Friuli Venezia Giulia per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS Dm. N. 135/1990, Aviano, 25 Novembre, 2011.
81. Crivellari D. L'esperienza clinica nella gestione della paziente trattata con Tyverb: efficacia e tollerabilità. GSK Onkology: dalla ricerca traslazionale al paziente, Verona, 16-17 settembre 2011.
82. Crivellari D. Obesità e tumore mammario. Tumori della mammella: curare con stile... (di vita), Modena, 9 settembre 2011.
83. Crivellari D. Dati clinici con nab-paclitaxel. Expert Meeting Extra Project, Udine, 23 giugno 2011.
84. Crivellari D. Aggiornamenti basati sull'evidenza. Focus sul carcinoma mammario, VIII edizione, Pordenone, 27-28 gennaio 2011.
85. Crivellari D. La gestione del paziente con carcinoma HER2 positivo: disegno del percorso terapeutico ottimale. Accademia Nazionale di Medicina, Milano, 2 febbraio 2011.
86. Crivellari D. Terapia nel setting metastatico. Overview sul carcinoma mammario: ad un passo dalla guarigione, Nonantola (MO), 18-19 novembre 2011.
87. Crivellari D. Celgene in oncologia. Focus on Abraxane. Board Meeting Extra Project, Roma, 8 aprile 2011.
88. Crivellari D. La nuova opzione terapeutica nel carcinoma mammario ErbB2+. To Get Erb 2011, San Daniele del Friuli (UD), 31 marzo 2011.
89. Crivellari D. Top Ten ASCO/San Antonio: aggiornamento clinico. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 27 aprile, 2011. 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=crivellari>>
90. Crivellari D. Setting adiuvante. Her2 in breast cancer. Padova, 13 maggio 2011.
91. Dal Bo M. Sequenziamento del DNA, Metodi tradizionali ed odierni. La Biologia Molecolare: aspetti tecnici e risvolti clinici. IRCCRO_00295 (evento ECM), Aviano, 7-21-28 giugno, 2011. 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=dalbo>>
92. De Giacomi C. La prevenzione dei tumori nei soggetti ad alto rischio familiare genetico. Il management diagnostico-organizzativo delle famiglie ad alto rischio genetico per carcinoma mammario ed ovarico, Aviano (PN), 22 dicembre 2011.
93. De Marchi F. Opzioni chirurgiche dopo il trattamento neoadiuvante. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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 marchi](http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de%20marchi)>
94. De Mattia E. Irinotecan pharmacogenetics. 35° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, "Il Farmaco dalla Ricerca alla Salute dell'Uomo", Bologna, 14-17 Settembre, 2011.
95. De Paoli A. Terapia neoadiuvante: nuove associazioni chemio-radioterapiche. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27

- maggio, 2011. 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 antonino](http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=de%20paoli%20antonino)>
96. De Paoli A. Cancer of the anus. 6th Start Meeting 2011. Integrated and translational research in gastrointestinal cancer, Lerici (SP), 30 novembre - 1 dicembre 2011.
 97. De Paoli A. La ricerca clinica nei trattamenti integrati adiuvanti. XXI Congresso Nazionale AIRO, Genova, 19-22 novembre, 2011. http://www.congressiairo.it/2011/2011/airo2011_2011.html
 98. De Paoli A. Presentazione linee guida AIRO: aspetti generali e criteri guida di trattamento radioterapico. La radio-terapia del carcinoma gastrico. Corso AIRO, Rionero in Vulture (PZ), 19-20 ottobre 2011.
 99. De Paoli A. Stato dei protocolli in corso. ISG-ST5-0303 Phase II study on RT in resectable RSTS. XV riunione Annuale: Italian Sarcoma Group, Ravenna, 17-18 marzo 2011.
 100. De Paoli A. Utilizzare le radiazioni riducendo i danni. Gestione interdisciplinare del paziente oncologico e cardio-patico, Mestre (VE), 28 maggio 2011.
 101. De Paoli P. Presentazione del progetto Patient Education. Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina. IRCCRO_00318 (evento ECM), Aviano, 16 settembre, 2011. 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=depaoli>>
 102. De Re V. ... Tumori in HIV in era HAART X Riunione Nazionale (evento ECM), Aviano CRO, 14 gennaio, 2011.
 103. De Re V. Applicazione della proteomica differenziale in oncologia: siamo ancora solo all'inizio? 1° congresso Nazionale della Medicina di Laboratorio, Parma, 15-18 novembre, 2011.
 104. De Re V. HLA and HCV versus innate and adaptive immune response. 1st International Course on Translational Hepatology - Focus on HCV disease (evento ECM), Firenze, 9-11 marzo, 2011.
 105. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Canzonieri V., Maiero S., Cannizzaro R. Kir and hla combinations in auto-immune gastritis and gastric cancer susceptibility. Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente - FISMAD- XVII Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Torino, 5 -9 marzo 2011.
 106. De Re V., Simula M. P., Notarpietro A., De Zorzi M., Canzonieri V., Cannizzaro R. Complement and coagulation cascades are involved in gastric cancer pathogenesis. Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente - FISMAD- XVII Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Torino, 5 -9 marzo 2011.
 107. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Cannizzaro R., Toffoli G., Crovatto M., Vaccher E. Association of different kir/hla-ligand combination in hcv-related disorders. Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente - FISMAD- XVII Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Torino, 5 -9 marzo 2011.
 108. De Re V., Simula M., Notarpietro A., Canzonieri V., Cannizzaro R., Toffoli G. Gliadin and tissue transglutaminase mediate ppar downregulation in intestinal cells of patients with celiac disease. Federazione Italiana Società Malattie Apparato Digerente - FISMAD- XVII Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Torino, 5 -9 marzo 2011.
 109. Degan M. Introduzione alla biologia molecolare, Descrizione delle tecniche di base e potenzialità della PCR in ambito diagnostico-prognostico in onco-ematologia. La Biologia Molecolare: aspetti tecnici e risvolti clinici. IRC-CRO_00295 (evento ECM), Aviano, 7-21-28 giugno, 2011. 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=degan>>
 110. Del Bel Belluz L., Danussi C., Doliana R., Colombatti A., Spessotto P. EMILIN1- α 9 β 1 integrin interaction is fundamental for lymphatic vessel growth and maturation. Joint National PHD Meeting, Gubbio, 20-22 ottobre 2011.
 111. Di Gennaro A. RNAs regulating EMT and stemness in breast cancer. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 112. Dolcetti R. Tumori in HIV in era HAART. X° Riunione Nazionale (moderatore). Tumori in HIV in era HAART. X° Riunione Nazionale, Aviano, 14/01/2011.
 113. Dolcetti R., Giavazzi R. Chairmen: Hematological Oncology. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC), Torino, 19-22 Ottobre, 2011.
 114. Dreussi E., Cecchin E., Agostini M., Pucciarelli S., De Paoli A., Canzonieri V., Sigon R., De Mattia E., Friso M. L., Biason P., Nitti D., Toffoli G. mirRna and pharmacogenetics: focus on neoadjuvant treatment for rectal cancer. III° Convegno monotematico Società Italiana di Farmacologia "Farmacogenomica e cancro : dal laboratorio alla clinica", Grado (GO), 8 ottobre, 2011.
 115. Durante C. Applicazione della PCR RealTime per la ricerca di mutazioni genetiche nelle patologie coagulative: risvolti clinici. La Biologia Molecolare: aspetti tecnici e risvolti clinici. IRCCRO_00295 (evento ECM), Aviano, 7-21-28 giugno, 2011. 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=durante>>
 116. Fabiani F., Matovic M., Fracasso A., Bortolussi R. Iperalgesia in paziente in trattamento con alti dosaggi della associazione ossicodone S.R.-Naloxone. XVIII Congresso Nazionale. Società Italiana di Cure Palliative, Trieste. <http://web.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/ATTI.pdf>

117. Frustaci S. Malattia metacrona: farmaci biologici. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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=frustaci>>
118. Garziera M. Mutazioni germinali del gene CDH1 nel Carcinoma Gastrico Sporadico. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011.
119. Garziera M. Development of CDR1-CDR3 Miniaturized Recombinant Proteins and CDH1 germinal mutations in Sporadic Gastric Cancer. Presentazione Primo Anno Dottorato XXV ciclo Scuola Dottorato in Scienze e Tecnologie Chimiche e Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste, Trieste, 27-28 gennaio, 2011.
120. Garziera M., Geremia S., Cannizzaro R., Caggiari L., De Re V. Structural conformational analysis of e-cadherin germ-line missense mutations in two sporadic gastric cancer patients. V° Meeting "Nuove prospettive in chimica farmaceutica", Trieste, 28-30 marzo, 2011.
121. Gasparotto D. Targeted therapies in cancer: the GIST model. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
122. Gattei V. Tumor initiating cells in B-CLL. Educational SIBioC, SICiCS, SIES "Caratterizzazione immunofenotipica delle cellule staminali", Verona, 30 Settembre 2011.
123. Gattei V. Emphasis on CLL. Bench to Bedside Translational Molecular Research, Course Syllabus, Istituto Superiore di Sanità e George Mason University, Roma, 13 Luglio 2011.
124. Gattei V. ZAP-70 in LLC. Simposio Società Italiana di Citometria Clinica e Sperimentale (SICiCS) "La Citofluorimetria nel percorso decisionale della medicina di laboratorio", Parma, 15 Novembre 2011.
125. Gattei V. Linfoma mantellare: studi biologici (MCL0208). Riunione nazionale Fondazione Italiana Linfomi, Udine, 1 Ottobre 2011.
126. Gattei V. Responsabile Scientifico. Simposio Società Italiana di Citometria Clinica e Sperimentale (SICiCS) "La Citofluorimetria nel percorso decisionale della medicina di laboratorio", Parma, 15 Novembre 2011.
127. Gattei V. Responsabile Scientifico. Quarto Brainstorming su leucemia linfatica cronica e dintorni, Aviano, 3-4 Febbraio 2011.
128. Gattei V. Interazioni micro-ambientali e comportamento clinico in leukemia linfatica cronica: la lezione di CD49d. Seminario al Dipartimento integrato di Ematologia, Oncologia e Patologie dell'apparato respiratorio dell'Università, Modena, 12 Gennaio 2011.
129. Gattei V. Il laboratorio clinico-sperimentale nella leucemia linfatica cronic. Seminario al Dipartimento di Terapie Cellulari ed Ematologia, Vicenza, 28 Novembre 2011.
130. Giacomello E. La biblioteca del CRO e il mondo delle pubblicazioni tra produzione scientifica, "letteratura grigia" e materiale informativo per i pazienti. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=giacomello>>
131. Giacomini E. Farmaci per l'insufficienza renale e farmaci immunosoppressori. La farmacia pubblica territoriale, la "Distribuzione Per Conto" (DPC) e i nuovi servizi. IRCCRO_00267 (evento ECM), Aviano, 24 marzo, 2011. 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=giacomini>>
132. Giacomini E. Ricerca Clinica in Senologia. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 29 aprile, 2011. 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=giacomini>>
133. Giacomini E., Cecco S., Baldo P. La Farmacia Territoriale, la distribuzione per conto (DPC) e i nuovi servizi. Incontro Ordine Farmacisti Pordenone, ASS6 e CIFAV, Pordenone.
134. Giovannini L., Muzzati B., Caruso A., Annunziata M. A. Body image assessment in oncology: What are the more effective tools between available instruments? XII European Congress of Psychology, Istanbul (Turchia), 4-8 luglio 2011.
135. Gobitti C. Qual è la frequenza di un corretto follow up? Quali sono le indagini da eseguire periodicamente? Come si integrano i ruoli del MMG e dello specialista ospedaliero? Patologia nodulare tiroidea: dalla diagnosi alla terapia, Percorso integrato ospedale - territorio. IRCCRO_00322 (evento ECM), Aviano, 19 novembre, 2011. 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=gobitti>>
136. Gobitti C. Quando è indicato un trattamento con iodio radioattivo? In quali casi è indicata la radioterapia esterna? Quali sono le tossicità dei trattamenti radianti? Patologia nodulare tiroidea: dalla diagnosi alla terapia, Percorso

- integrato ospedale - territorio. IRCCRO_00322 (evento ECM), Aviano, 19 novembre, 2011. 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=gobitti>>
137. Grizzo A. Fra2/FosL2 is a negative regulator of p53. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 138. La Grassa M. Lo screening mammografico: avanzamenti tecnologici. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 27 aprile, 2011. 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=lagrassa>>
 139. Lazzarini R. Nanotecnologie e sviluppo di nuovi farmaci. Convegno SIFO, Verona.
 140. Lise M. Incidenza dei tumori della tiroide in Italia, 1991-2005. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=lise>>
 141. Lo Sardo A. Role of TCF7L2 in Twist1-mediated EMT. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 142. Lorenzetto E. Defining the role of YAP1 in 11q22-amplified cancer cell lines. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 143. Lorenzon E., Colladel R., Andreuzzi E., Marastoni S., Todaro F., Schiappacassi M., Ligresti G., Colombatti A., Mongiat M. The ECM protein MULTIMERIN2 impairs tumor angiogenesis and growth by interfering with the VEGFR2 signaling. FEBS-MPST, Spetses, Greece, Settembre 2011.
 144. Maestro R. ... Corso di patologia Molecolare "Sarcoma research: means and goals", Treviso, 25 maggio 2011.
 145. Marangon E. A genotype-guided phase I study for weekly paclitaxel in ovarian cancer patients. Aggiornamenti in tema di carcinoma dell'ovaio (evento ECM), Aviano, 14 ottobre, 2011.
 146. Mascarin M. ... PROS Pediatric Radiation Oncology Society, Venezia, 21-24 giugno 2011.
 147. Mascarin M. L'oncologia dell'adolescente: specificità e sfide. La ricerca in oncologia: il ruolo della collaborazione Università - IRCCS, Catania, 14 ottobre 2011.
 148. Mascarin M. Pediatric IMRT. The experience of CRO. How IMRT is changing since its first use in Italy, Reggio Emilia, 21-22 ottobre 2011.
 149. Mascarin M. Umanizzazione dei percorsi diagnostici e delle cure in età pediatrica presso la medicina nucleare e la radioterapia oncologica. Verona, 6 aprile 2011.
 150. Mascarin M., Bertocello D. L'esperienza dell'Area Giovani. Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina. IRCCRO_00318 (evento ECM), Aviano, 16 settembre, 2011. 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=mascarin>>
 151. Mascarin M. Dose integrale, tempi di trattamento e set-up del paziente pediatrico. Tomotherapy Users Meeting, Venezia, 24-25 giugno 2011.
 152. Massarut S. La terapia conservativa del carcinoma mammario tra passato e futuro. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 27 aprile, 2011. 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=massarut>>
 153. Mazzega Sbovata L. Problematiche assistenziali in senologia: ruolo dell'infermiere nel Dipartimento Senologico. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 29 aprile 2011. 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=mazzega>>
 154. Mazzega E., Marangon E., Boffo S., Cecchin E., Bion P., Sorio R., Scalone S., Lombardi D., Russo A., Colussi A. M., Tabaro G., Toffoli G. A genotype-guided phase I study for weekly paclitaxel in ovarian cancer patients. III° Convegno monotematico Società Italiana di Farmacologia "Farmacogenomica e cancro: dal laboratorio alla clinica", Grado (GO), 8 ottobre, 2011.
 155. Mazzucato M. La newsletter della Direzione Scientifica CRO, Primo anno di attività: obiettivi e proposte. La newsletter della Direzione Scientifica CRO, Primo anno di attività: obiettivi e proposte, Aviano, 21 dicembre, 2011. 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=mazzucato>>
 156. Mazzucato M. Tecnologie Avanzate per la Manipolazione di Cellule Staminali. (evento ECM), Vicenza, 21 ottobre 2011.
 157. Mazzucato M. Fattori di crescita intrapiastrinici e medicina rigenerativa. Gruppo di Studio Piastrine, Norcia, 3

ottobre 2011.

158. Mazzucato M. Fisiopatologia coagulativa del paziente oncologico: target terapeutici. (evento ECM), Mestre (VE), 28 maggio 2011.
159. Mazzucato M. Attualità in Medicina Trasfusionale: Tecnologie Avanzate per la Manipolazione di Cellule Staminali all'interno del SIMT. II Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali (evento ECM), Pisa, 26 maggio 2011.
160. Mella S. Test genetici per la predisposizione dei tumori mammella/ovaio: impatto emotivo e stili di coping. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=mella>>
161. Menegoz S. Percorso pre-operatorio della persona con patologia polmonare. Nursing al paziente operato al polmone. IRCCRO_00370 (evento ECM), Aviano, 28-29 novembre, 2011. 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=menegoz>>
162. Modena P. ... Seminario per la scuola di specializzazione in Oncologia Medica titolo "Patogenesi molecolare: l'ependimoma" Università degli Studi, Milano, 20 ottobre 2011.
163. Modena P. Oncogenomics of rare cancers. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
164. Modica T. M. E., Danussi C., Petrucco A., Wasserman B., Del Bel Belluz L., Pivetta E., Colombatti A., Spessotto P. EMILIN1-negative microenvironment promotes tumor cell proliferation as well as dissemination to lymph nodes. 53 Annual Meeting of Italian Cancer Society (SIC), Torino, 19-22 Ottobre, 2011.
165. Mongiat M., Spessotto P., De Re V., Fornasarig M., Maiero S., De Paoli P., Canzonieri V., Cannizzaro R. Probe-based confocal laser Endomicroscopy: New basis for a translational approach for colo-rectal and gastric cancer angiogenesis. ICCU, Nizza, Francia, Aprile 2011.
166. Mounier N., Bower M., Spina M., Besson C., Schiantarelli C., Re A., Bonnet F., Hentrich M., Schommers P., Van De Neste E., Costagliola D., Borsatti E., Tirelli U. Early determination of treatment sensitivity in HIV-related Hodgkin lymphoma by FDG-PET/CT after two cycles of ABVD chemotherapy. III International Workshop on Interim-PET in Lymphoma, Menton (FRA), 26-27 settembre, 2011.
167. Muzzati B., Annunziata M. A. La rilevazione del distress emozionale in oncologia: quali strumenti a disposizione in Italia? XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.). La Riabilitazione in Oncologia: integrazione di saperi e tecniche, Brescia, 23-25 novembre 2011.
168. Muzzati B., Giovannini L., Flaiban C., Annunziata M. A. Misurare la qualità di vita nella lungovivenza oncologica: gli strumenti internazionali a disposizione e il progetto del CRO di Aviano. XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.). La Riabilitazione in Oncologia: integrazione di saperi e tecniche, Brescia, 23-25 novembre 2011.
169. Muzzati B., Giovannini L., Caruso A., Lucchini G., Annunziata M. A. The Cognitive Functioning Self-Assessment Scale (CFSS): A new tool for non-clinical neurological settings. XII European Congress of Psychology, Istanbul (Turchia), 4-8 luglio 2011.
170. Nicolay H. J. M. Monitoraggio della risposta immunologica anti-tumorale in pazienti trattati con nuovi approcci di immunoterapia. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=nicolay>>
171. Pasini E. La Chlamydia Psittaci nei linfomi oculari. La Biologia Molecolare: aspetti tecnici e risvolti clinici. IRCCRO_00295 (evento ECM), Aviano, 7-21-28 giugno, 2011. 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=pasini>>
172. Pasquotti B. Errori più frequenti nella gestione dei drenaggi per versamento pleurico maligno cronico. Nursing al paziente operato al polmone. IRCCRO_00370 (evento ECM), Aviano, 28-29 novembre, 2011. 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=pasquotti>>
173. Pasquotti B. Le principali complicanze in Chirurgia Toracica. Nursing al paziente operato al pomone. IRCCRO_00370 (evento ECM), Aviano, 28-29 novembre, 2011. 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=pasquotti>>
174. Perin T. Esperienze del CRO di Aviano. Work shop radioterapia intraoperatoria nel tumore al seno con intrabeam system, Padova, 29 marzo 2011.
175. Piccinin E. Molecular determinants in Ependymoma. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
176. Piccinin S. Twist1 plays a key role in sarcomas. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1,

- Aviano, 17-14 giugno, 2011.
177. Pivetta E. Ruolo di MMP-13 nelle metastasi osteolitiche del cancro al seno. Young Investigators Event II: la due giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=pivetta>>
 178. Pizzichetta M. A. Melanoma: nuovi criteri dermoscopic. Congresso Annuale AIDNID, Venezia, 31 marzo - 2 aprile 2011.
 179. Pizzichetta M. A. Nuovi criteri dermoscopic. 86° Congresso Nazionale di Dermatologia e Venereologia SIDe-MaST, Verona, 18-21 maggio 2011.
 180. Pizzichetta M. A. Dermatofibroma. Master in Dermoscopia e imaging cutaneo, Gubbio (PG), 7-9 aprile 2011.
 181. Pizzichetta M. A. Melanoma amelanotico. 11° Congresso Nazionale ADMG: un ponte per la dermatologia, Reggio Calabria, 16-19 giugno 2011.
 182. Pizzichetta M. A. Melanoma amelanotico. XX Congresso Nazionale AIDA, Taormina (ME), 11-14 maggio 2011.
 183. Quia M. FAP and MAP familial colorectal cancers : the experience of OS1 at the CRO. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 184. Quitadamo D. Aggiornamento trattamento locoregionale: Sperimentazione Clinica. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 29 aprile, 2011. 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=quitadamo>>
 185. Roncadin M. La radioterapia intraoperatoria nei tumori mammari. La radioterapia intraoperatoria nei tumori mammari, Padova, 13 maggio 2011.
 186. Roncadin M. Radioterapia. Focus sul carcinoma mammario, Pordenone, 27-28 gennaio 2011.
 187. Roncadin M. Aggiornamenti basati sull'evidenza. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 27 aprile, 2011. 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=roncadin>>
 188. Roncadin M. Introduzione e conclusione. Leading innovation in breast cancer, Bari, 26-29 ottobre 2011.
 189. Santarosa M. Biological and molecular characterization of cancer stem cells. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 190. Scalone S. Presentazione caso clinico. Corso di aggiornamento in tema di carcinoma dell'ovaio, Aviano (PN), 14 ottobre 2011.
 191. Scalone S. La terapia medica del carcinoma ovarico. Corso di chirurgia radicale addomino-pelvica in oncologia ginecologica, Aviano (PN), 24-27 ottobre 2011.
 192. Scalone S. La terapia medica del carcinoma ovarico. Corso di chirurgia radicale addomino-pelvica in oncologia ginecologica, Aviano (PN), 21-24 marzo 2011.
 193. Scalone S. Cause frequenti di dispnea nel paziente oncologico. Corso di cardioncologia, Aviano (PN), 9 aprile 2011.
 194. Serraino D. Epidemiologia del carcinoma mammario: fattori prognostici e metodologia epidemiologica nella valutazione del rischio. Associazione Italiana Senologi Chirurghi. Convegno: Breast Unit. "Geni" ale strategia multidisciplinare senza confini, Catania, 11 novembre 2011.
 195. Serraino D. Epidemiologia dei tumori solidi associati a virus. Università di Pavia, Pavia, 20 ottobre 2011.
 196. Serraino D. Research activities on the epidemiology of cancer in North East Italy. Meeting with the Sheba Medical Center Beit Sourasky, Tel Aviv, 12 settembre 2011.
 197. Serraino D. Immunesuppression and pathogen related cancers. Viral Oncology Meeting, Napoli, 4 ottobre 2011.
 198. Serraino D. The value of population-based cancer registration-EUROMED Program. IARC Cours francophone CIRC/AIRTUM sur l'enregistrement des cancers et l'anlyse des données, Cairo, Egitto, 22-29 novembre, 2011.
 199. Serraino D. EUROMED Cancer Registries Workshop. Forum Mediterraneo in Sanità 2011, Palermo.
 200. Sessa S. Meccanismi responsabili dell'inattivazione di P53 mediata da twist1. Young Investigators Event II: la due giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011.
 201. Sessa S. Mechanisms of Twist1-mediated inactivation of p53. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 202. Silvestri A. Genomics and phosphoproteomic/Genomica e fosfoproteomica. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scienti-

- fica; <<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=silvestri>>
203. Sirocco F. Next Gen sequencing. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
 204. Sonego M. Stathmin and mutant p53: a new crosstalk in the regulation of Ovarian Cancer cell survival. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=sonego>>
 205. Sonego M., Schiappacassi M., Bagnoli M., Dall'acqua F., Lovisa S., Mezzanatica D., Canevari S., Del Sal G., Baldassarre G. Stathmin and mutant p53: a new crosstalk in the regulation of Ovarian Cancer cell survival. 5th Mutant p53 Workshop: From bench to bedside across mouse models, Ariccia, 22-25 Maggio, 2011.
 206. Sorio R. La terapia medica del carcinoma ovarico. Corso di chirurgia radicale addomino-pelvica in oncologia ginecologica, Aviano (PN), 26 ottobre 2011.
 207. Sorio R. Weekly paclitaxel. Focus sulle neoplasie ginecologiche, Aviano (PN), 16 dicembre 2011. 208. Sorio R. Progressi nella terapia dei tumori epiteliali dell'ovaio. 2° Convegno Nazionale "Progressi nella terapia dei tumori solidi", Palermo, 1-2 dicembre 2011.
 209. Sorio R. Definizione di resistenza ai chemioterapici e strategie repertanti. XXVIII Riunione MITO "La ricerca traslazionale nella diagnosi e cura del carcinoma ovarico", Napoli, 16-17 novembre 2011.
 210. Sorio R. Ottimizzazione delle informazioni alla paziente. Neoplasie ginecologiche, Padova, 30 aprile 2011.
 211. Sorio R. La terapia medica del carcinoma ovarico. Corso di chirurgia radicale addomino-pelvica in oncologia ginecologica, Aviano (PN), 23 marzo 2011.
 212. Sorio R. Novità ASCO-ESGO. Corso di aggiornamento in tema di carcinoma dell'ovaio, Aviano (PN), 14 ottobre 2011.
 213. Sorio R. Carcinoma ovarico. Integrazioni terapeutiche in oncologia ginecologica: tra esigenze cliniche e farmaco economia, Mestre (VE), 24-25 giugno 2011.
 214. Spazzapan S. Algoritmi terapeutici nell'anziano. Mestre (VE), 30 settembre 2011.
 215. Spazzapan S. Le tossicità ematologiche da chemioterapici. Convegno Interregionale AIOM Triveneto, Trento, 30-31 ottobre 2011.
 216. Spazzapan S. Carcinoma mammario 2011. VIII edizione Focus sul carcinoma mammario, Pordenone, 27-28 gennaio 2011.
 217. Spazzapan S. La nuova opzione terapeutica nel carcinoma mammario ErbB2+. To Get Erb 2011, San Daniele del Friuli (UD), 31 marzo 2011.
 218. Spazzapan S. L'assistenza al paziente terminale. Corso di formazione e di aggiornamento professionale della Regione Friuli Venezia Giulia per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS, Aviano (PN), 25 novembre 2011.
 219. Spazzapan S. Moderatore: I "team di cure palliative" negli ospedali. XVIII Congresso Nazionale. Società Italiana di Cure Palliative, Trieste. <http://web.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/ATTI.pdf>
 220. Spazzapan S. Il carcinoma della mammella e il melanoma. Dalla biologia del tumore alle "target therapies", San Floriano (PN), 18-19 novembre 2011.
 221. Spazzapan S. Carcinoma mammario 2011. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 29 aprile, 2011. 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=SPAZZAPAN>>
 222. Suter N. L'infermiere nel contesto pediatrico: quale contributo. Il futuro dei pediatri e della pediatria. IRCCRO_00279 (evento ECM), Pordenone, 24 giugno, 2011. 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=suter>>
 223. Suter N. FSC e Tutorship. La formazione sul campo: teorie, modelli operativi e tutorship. IRCCRO_00320 (evento ECM), Aviano, 27 settembre, 2011. 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=suter>>
 224. Suter N. Il valore delle narrazioni e l'ascolto come terapia. Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina. IRCCRO_00318 (evento ECM), Aviano, 16 settembre, 2011. 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=suter>>
 225. Tacchini L. Il Pacs. L'amministrazione di sistema in radioterapia: l'EHR. Diagnostica per immagini e radioterapia nel 2011. Fare sistema, Loreto (AN), 17-19 novembre 2011.
 226. Talamini R. L'incidenza dei tumori tiroidei è in aumento? La mortalità è cambiata nel tempo? Si sono modificati

- i fattori di rischio? Patologia nodulare tiroidea: dalla diagnosi alla terapia, Percorso integrato ospedale - territorio. IRCCRO_00322 (evento ECM), Aviano, 19 novembre, 2011. 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>>
227. Talamini R. Ricerca clinica in senologia: perché uno studio clinico? Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 29 aprile, 2011. 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>>
 228. Talamini R. Ruolo dei polimorfismi genetici nell'eziologia dei tumori del retto. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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>>
 229. Talamini R. Pillola anticoncezionale, terapia sostitutiva in menopausa, attività fisica: fattori di rischio o di protezione per il carcinoma mammario ed ovarico? Corso di formazione per medici di medicina generale: Il management diagnostico-organizzativo delle famiglie ad alto rischio genetico per carcinoma mammario ed ovarico (evento ECM), Aviano, 22 dicembre 2011.
 230. Talamini R. La radioterapia nel carcinoma gastrico. Indicazioni cliniche e criteri guida di trattamento. Carcinoma gastrico: Evoluzione del dato epidemiologico IRCCRO-00294 (evento ECM), Aviano, 24 giugno 2011.
 231. Talamini R. Patologia nodulare tiroidea: dalla diagnosi alla terapia. Percorso integrato ospedale - territorio. L'incidenza dei tumori tiroidei è in aumento? La mortalità è cambiata nel tempo? Si sono modificati i fattori di rischio? IRCCRO-00322 (evento ECM), Aviano, 19 novembre 2011.
 232. Tissino E. Impatto prognostico della delezione del cromosoma 13 in pazienti affetti da LLC. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=tissino>>
 233. Toffoli G. Farmacogenetica nella personalizzazione della terapia del paziente anziano. II° Congresso di Oncologia Geriatrica Salentina: best clinical practice and supportive care (evento ECM), Lecce, 6-7 maggio, 2011.
 234. Toffoli G. Aspetti attuali di farmacogenetica e farmacogenomica. Lezione Magistrale presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Trieste, Trieste, 9 maggio 2011.
 235. Toffoli G. Pharmacogenetics of antiangiogenic agents. III International Conference in Memory of Judah Folkman, "Update on angiogenesis: translational research" (evento ECM), Roma, 14-15 gennaio, 2011.
 236. Toffoli G. Farmacogenetica e farmacogenomica: strumenti per predire attività e tossicità. Gestione integrate delle terapie orali nel carcinoma renale (evento ECM), Meldola, 8 marzo, 2011.
 237. Toffoli G. La farmacologia clinica nella terapia personalizzata. Convegno, "La terapia personalizzata in Oncologia" – Camera dei Deputati, Roma, 26 ottobre, 2011.
 238. Toffoli G. Moderatore. Convegno "Personalizzare la terapia farmacologica ovvero farmacogenetica: dalla teoria alla pratica", Trieste, 7 ottobre, 2011.
 239. Toffoli G. Moderatore. III° Convegno monotematico Società Italiana di Farmacologia "Farmacogenomica e cancro : dal laboratorio alla clinica", Grado (GO), 8 ottobre, 2011.
 240. Toffoli G. Fattori predittivi di risposta tumorale al trattamento neoadiuvante. Polimorfismi. Stato dell'arte nel trattamento del carcinoma del colon-retto e delle metastasi epatiche (evento ECM), Padova, 28 ottobre, 2011.
 241. Toffoli G. Moderatore. Carcinoma ovarico "Dalla ricerca alla clinica. Focus sulle neoplasie ginecologiche", Aviano, 16 dicembre, 2011.
 242. Toffoli G. Moderatore. Convegno "Monalisa's quidproquo: nanotechnology meets clinical medicine", Aviano CRO - Udine, 6-8 ottobre, 2011.
 243. Toffoli G. Pharmacogenetics in gastro-intestinal cancer. 6th Star Meeting 2011 "Integrated and translational treatment in gastro-intestinal cancer", La Spezia, 1 dicembre, 2011.
 244. Toffoli G. Pharmacogenetics in cancer care: translational research into clinical practice. 4th Course on recent advances in oncologic surgical pathology (evento ECM), Udine, 12-14 giugno, 2011.
 245. Toffoli G. Pharmacogenetics: research experience or clinical reality? The viewpoint of the young investigators of the Italian Society of Pharmacology. 35° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia, "Il Farmaco dalla Ricerca alla Salute dell'Uomo", Bologna, 14-17 Settembre, 2011.
 246. Toffoli G. Farmacogenetica applicata all'oncologia medica. XV° Congresso Nazionale CIPOMO l'Oncologia motore dell'innovazione in Sanità (evento ECM), Udine, 19-21 maggio, 2011.
 247. Toffoli G. Variazioni del profilo genico e correlazione con la risposta. "Oncologia di genere" I° Congresso Nazionale (evento ECM), Padova, 27 maggio, 2011.

248. Trovò M. Consensus: partial breast irradiation. AIS Attualità In Senologia, Firenze, 16-18 novembre 2011.
249. Trovò M. Radioterapia stereotassica negli stadi iniziali. Congresso AIRO Giovani, Roma, 24-25 giugno 2011.
250. Trovò M. Lezioni di Aggiornamento: Grandangolo in Radioterapia Oncologica. XXI Congresso Nazionale Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Genova, 19-22 novembre, 2011. http://www.congressiairo.it/2011/2011/airo2011_1911.html
251. Truccolo I. Dare voce alle testimonianze dei pazienti: “Continueranno a fiorire stagioni”, tradizione e obiettivi futuri. Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina. IRCCRO_00318 (evento ECM), Aviano, 16 settembre, 2011. 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=truccolo>>
252. Truccolo I. RefWorks: creare database bibliografici personali online. RefWorks: creare database bibliografici personali online. IRCCRO_00074 (evento ECM), Aviano, 7 settembre, 2011. 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=truccolo>>
253. Turchet E. Studi clinici di FASE I e ricerca traslazionale. Young Investigators Event II: la due-giorni dei giovani ricercatori dell'IRCCS CRO. IRCCRO_00285 (evento ECM), Aviano, 3 maggio, 2011. 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=turchet>>
254. Vaccher E. Il medico e la narrazione. Leggiamoci con cura. Scrittura e narrazione di sé in medicina. IRCCRO_00318 (evento ECM), Aviano, 16 settembre, 2011. 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=vaccher>>
255. Venturini S. Imaging morfologico nel carcinoma del retto. Carcinoma del retto: approccio multidisciplinare, terapie integrate. Convegno inter-regionale S.I.T.. IRCCRO_00281 (evento ECM), Aviano, 27 maggio, 2011. 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=venturini>>
256. Veronesi A. Il melanoma nel panorama oncologico nazionale. Congresso annuale AIDNID, Venezia, 31 marzo - 2 aprile 2011.
257. Veronesi A., Carli P. Leggendo la letteratura: dubbi e certezze sullo screening. Dal Focus 2011 sul carcinoma mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. IRCCRO_00275 (evento ECM), Aviano, 27 aprile, 2011. 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>>
258. Veronesi A. Lo screening mammografico: dubbi e certezze. Focus sul carcinoma mammario, VIII edizione, Pordeone, 27-28 gennaio 2011.
259. Veronesi A. Terapia di supporto. Focus sul carcinoma mammario, Cagliari, 17-18 febbraio 2011.
260. Veronesi A. Approaches to breast cancer at CRO, Aviano. Scientific Meeting CRO Aviano and Sheba Medical Center, Tel Aviv, 12-13 settembre 2011.
261. Veronesi A. Progressi nel trattamento del carcinoma mammario. Congresso “Vent’anni di oncologia nell’Isontino”, Gorizia, 24 giugno 2011.
262. Viel A. Update on the Predictive Genetics of the colorectal hereditary tumors. Focus on... updates on the research projects carried out by OS1, Aviano, 17-14 giugno, 2011.
263. Visentin M., Chang M. H., Romero M. F., Zhao R., Goldman I. D. Substrate- and pH- specific antifolate transport mediated by OATP2B1-SLC21A9. Gordon Research Conference, “Mechanisms of membrane transport” University of New England, Biddeford ME, June 19-24, 2011.
264. Zanusso C., Cecchin E., Bortolus R., Bion P., De Mattia E., Boffo S., Trovò M. G., Toffoli G. Radiogenetics and the outcome of radiation-treated prostate cancer patients. 35° Congresso Nazionale Società Italiana di Farmacologia “Il Farmaco dalla ricerca alla salute dell’uomo”, Bologna, 14-17 Settembre, 2011.
265. Zotti P. Moderatore: La supervisione psicologica dell'équipe. XVIII Congresso Nazionale. Società Italiana di Cure Palliative, Trieste, 26-29 ottobre, 2011. <http://web.aimgroupinternational.com/2011/sicpnazionale/wordpress/wp-content/uploads/2011/12/ATTI.pdf>

ATTIVITÀ DI DIVULGAZIONE

PUBBLICAZIONI DIVULGATIVE PER CITTADINI E PAZIENTI

1. [a cura della Biblioteca], Truccolo I., Ciolfi L., Michilin N., Giacomello E., Parro A., Turrin O., Cipoat Mis C., Mazzocut M., Gruarin N., Ferrarin E. Guida ai servizi della Biblioteca Scientifica e per i Pazienti del CRO CROinforma. Piccole guide. Serie Istruzioni all'uso di... (1), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
2. [a cura di Centro di Riferimento Oncologico di Aviano-Biblioteca Pazienti], [a cura Istituto Statale d'Arte-Liceo Artistico Enrico Galvani di Cordenons]. Continueranno a fiorire stagioni. Pensieri raccolti in un Istituto Tumori illustrati da giovani studenti Aviano, CRO Aviano, 2011.
3. Cervo S., De Paoli P., Steffan A., Canzonieri V., Rovina J. La Biobanca del CRO: guida per un contributo consapevole alla Ricerca CROinforma. Piccole guide. Serie La ricerca che cura (2), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
4. Dal Maso L., Serraino D. La guarigione dal tumore: aumentano le persone che vivono dopo la diagnosi di malattia CROinforma. Piccole guide. Serie Informazioni Scientifiche (4), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
5. Direzione Scientifica del CRO, Balestreri L., Biancat R., Bianchet K., Brusadin G., Canal B., Cannizzaro R., Canzonieri V., Capone D., Cervo S., Cimitan M., Colombatti A., De Marco L., De Paoli P., De Paoli S., Del Ben G., Dolcetti R., Fratino L., Gallini C., Gattei V., et al. Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. La sua storia dal 1984 al 2009 Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
6. Durante C. La terapia anticoagulante orale: guida pratica per il paziente CROinforma. Piccole guide. Serie Percorsi di cura (3), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
7. Fratino L., Serraino D., Giacalone A., Tirelli U. Anziani e tumori: prendersi cura del paziente anziano con malattie neoplastiche CROinforma. Piccole guide. Serie Informazioni Scientifiche (5), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
8. Mascarin M., Truccolo I., Tomietto F., De Re M. Zero negativo. Un colpo speciale CROinforma. Piccole guide. Serie Area Giovani (3), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico; Avis, 2011.
9. Mascarin M., Bassi I., Fedrigo F., Merighi A., Russo A., Santambrogio C. Radio Trolla. Un viaggio tra sogno e realtà CROinforma. Piccole guide. Serie Area Giovani (2), Aviano, L'Omino Rosso, 2011.
10. Mascarin M., Capone D., Elia C., Cirillo T. R., Cipolat Gotet E., Giacomello E., Truccolo I., Garofalo M., Godeassi A., Rossetti A. Colora la tua linfa CROinforma. Piccole guide. Serie Area Giovani (1), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
11. Michieli M., Rupolo M., Mazzucato M., Durante C., Tassan Got F., Zanolin S. La Chemioterapia ad Alte Dosi con reinfusione di cellule staminali emopoietiche. Parte seconda. Raccolta di cellule staminali CROinforma. Piccole guide. Serie Percorsi di cura (2 - parte seconda), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
12. Michieli M., Rupolo M., Mazzucato M., Durante C., Tassan Got F., Zanolin S. La Chemioterapia ad Alte Dosi con reinfusione di cellule staminali emopoietiche. Parte prima. Che cos'è e come nasce: informazione per il paziente CROinforma. Piccole guide. Serie Percorsi di cura (2 - parte prima), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.
13. Serraino D., Bidoli E., Birri S., Dal Maso L., Polesel J., Polesel J., Talamini R., Zucchetto A. I tumori in Friuli Venezia Giulia. Conoscere per Prevenire CROinforma. Piccole guide. Serie Informazioni Scientifiche (3), Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2011.

RELAZIONI ALLA POPOLAZIONE

1. Bidoli E. Prevenzione e diagnosi in oncologia. Corso di Formazione per Volontariato all'assistenza del malato oncologico e AIDS. Associazione Insieme, Aviano, 10 ottobre, 21 novembre, 2011.
2. Bidoli E. L'ambiente come determinante della salute: evidenze recenti e problematiche aperte. IV° Convegno Regionale ISDE FVG. I determinanti della salute. Carcinogeni Ambientali correlabili ai fattori energetici, Trieste, 25 marzo 2011.
3. Bidoli E. Tumori della mammella, una malattia sempre più curabile. ADOS incontra il CRO, Maniago, 18 novembre 2011.
4. Bortolussi R. La terapia del dolore e il valore delle cure palliative. Corso volontari Associazione Insieme, Aviano,

20 ottobre 2011.

5. Bortolussi R. ... Relazione annuale assemblea Regionale Società Italiana di Cure Palliative sez. Friuli Venezia Giulia, Palmanova (Ud), 14 aprile 2011.
6. Gattei V. Cellule staminali buone e cattive. Associazione Italiana contro le Leucemie-Linfomi e Mielomi, Gruppo Veneto Orientale, Pramaggiore (VE), 20 Maggio 2011.
7. Giovannini L., Flaiban C., Muzzati B., Annunziata M. A. Autovalutazione del funzionamento cognitivo in longoviventi oncologici: confronto con la popolazione sana. XII Congresso della Società Italiana di Psico-Oncologia (S.I.P.O.). La Riabilitazione in Oncologia: integrazione di saperi e tecniche, Brescia, 23-25 novembre 2011.
8. Mascarin M. Un nuovo progetto dedicato agli adolescenti con tumore. Incontro con AVIS Bibione, Bibione, 8 febbraio 2011.
9. Mascarin M. Tumori in età giovanile. Prevenzione e stili di vita. Pordenone, Liceo Grigoletti, 5 febbraio 2011.
10. Mascarin M. ... Festa dell'Europa, Pordenone, 9 maggio 2011.
11. Mascarin M. ... AVIS, la cultura della solidarietà, Pordenone, 2 marzo 2011.
12. Mascarin M. Oltrelacqua. Macerata, Scuola Secondaria Dante Alighieri, 19 marzo 2011.
13. Mascarin M. Oltrelacqua. Cordovado (PN), Rotaract Club San Vito, 1 aprile 2011.
14. Mascarin M. Area Giovani del CRO di Aviano. Incontro-dibattito organizzato dalla Polisportiva "Le Tartarughe - San Filippo", San Michele al Tagliamento (PN), 14 maggio 2011.
15. Mascarin M. Gli effetti collaterali dei trattamenti oncologici e il loro vissuto nel bambino e nell'adolescente. Percorsi di cure palliative nel bambino e nell'adolescente, Aviano (PN), Via Di Natale, 27 maggio, 13-14 giugno 2011.
16. Mascarin M. ... Buon compleanno Spazio Incontro, Modena, 25-26 novembre 2011.
17. Mazzucato M. Cellule staminali "buone": una (nuova) opzione curativa. Incontro AIL, Pramaggiore, 20 maggio 2011.
18. Mazzucato M. Nuove frontiere della medicina trasfusionale. Incontro AVIS, Claut, 15 marzo 2011.
19. Mazzucato M. Neoplasie e Leucemie Supporto ematologico nella terapia oncologica. Incontro AVIS, Claut, 21 gennaio 2011.
20. Mazzucato M. Cellule staminali emopoietiche: dalla biologia alla terapia. Incontro AVIS, Pordenone, 14 settembre 2011.
21. Mazzucato M. Cellule staminali: le nuove frontiere della donazione. Incontro AVIS, Ronchis, 2 settembre 2011.
22. Modena P. ... AIRC entra nelle scuole, Istituto Grazia Deledda, Trieste, 9 novembre 2011.
23. Pizzichetta M. A. Prevenzione del melanoma. Treviso, 14 aprile 2011.
24. Talamini R. Epidemiologia del melanoma in Italia. Congresso Annuale Associazione Italiana Diagnosi Non Invasiva in Dermatologia (AIDNID): Epidemiologia del melanoma in Italia, Venezia, 31 marzo, 1 aprile 2011.
25. Talamini R. ... Convegno su Alimentazione e tumori. Associazione Italiana Leucemie-linfomi e Mieloma/AVIS/AIDO, San Stino di Livenza, 28 aprile 2011.
26. Truccolo I., Zardo F. Presentazione del libro di Franco Mandelli "Ho sognato un mondo senza cancro". Incontri con l'Autore del Circolo della Cultura e delle Arti, Pordenone, 18 febbraio, 2011.
27. Viel A., Pin E., Rizzo S. ... Incontro con studenti del "Liceo Leopardi-Majorana, Pordenone, 1 febbraio 2011.
28. Zucchetto A., Serraino D. L'importanza della diagnosi precoce dei tumori: vantaggi in Friuli Venezia Giulia. Ciclo di conferenze tematiche. Società di Mutuo Soccorso, 24 novembre, 2011.
29. Zucchetto A. Epidemiologia delle neoplasie maligne: analisi dei dati del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia. 65° Giornate Mediche Triestine: La medicina di genere e il pianeta donna, Trieste, 11-12 novembre 2011.

PROTOCOLLI APPROVATI
DAL COMITATO ETICO
INDIPENDENTE

PROTOCOLLI APPROVATI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE DEL CRO DI AVIANO

- CRO-2011-01** Studio di fase II con Ribomustin in combinazione con Rituximab in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin indolente non follicolare in prima linea. IIL-INFL 09.
Eudract: 2010-019248-37.
Sponsor: Intergruppo Italiano Linfomi.
Centro coordinatore: UOC Ematologia 1/CTMO, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaioli.
- CRO-2011-02** Virus dell'Epatite B nell'eziologia del linfoma non-Hodgkin e biomarcatori di malattia: studio Italiano multicentrico.
Eudract: /
Sponsor: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - AIRC
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. R. Talamini
Ricercatori associati: Dr. J. Polesel, Dr. D. Serraino, Dr. M. Spina, Dr.sa E. vaccher, Prof. U. Tirelli, Prof. A. Carbone, Dr.ssa R. Tedeschi, Dr. M. Battistion, Dr. L. De Marco
- CRO-2011-03** Studio multicentrico di fase II in cui pazienti affetti da carcinoma renale avanzato ricevono Torisel come trattamento di seconda linea dopo terapia con citochine, inibitori di tirosino chinasi e inibitori dell'angiogenesi. GIR2 "MOTOR".
Eudract: 2008-006798-33
Sponsor: Consorzio Oncotech
Centro coordinatore: Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica Università Federico II di Napoli.
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Santarossa, I.P. I. Sartor, Sig. M. Oliva, Dr.ssa E. Berto, Prof. U. Tirelli
- CRO-2011-04** ITACA-s 2. Studio clinico sull'identificazione del momento ottimale di inizio del trattamento chemioterapico rispetto a chirurgia e sul beneficio della radioterapia post-chirurgica in pazienti con carcinoma gastrico operabile.
Eudract: 2010-020152-25
Sponsor: Istituto Mario Negri, Milano
Centro coordinatore: Dr. F. Di Costanzo, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi Firenze.
Responsabile: Dr. S. Frustaci
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. G. Miolo, Dr. A. De Paoli, Dr. G. Boz, Dr. F. De Marchi, Dr.ssa E. Turchet, Sig.ra A. Colussi, Sig.ra O. Borghese.
- CRO-2011-05** Studio di fase III, randomizzato, in aperto, sull'efficacia e la sicurezza di crizotinib rispetto a pemetrexed/cisplatino o pemetrexed/carboplatino in pazienti non precedentemente trattati affetti da carcinoma polmonare non squamoso con eventi di traslocazione o inversione che coinvolgono il locus genico della chinasi del linfoma anaplastico (ALK). A8081014.
Eudract: 2010-021336-33.
Sponsor: Pfizer Inc. rappresentata da Quintiles SpA
Centro coordinatore: A.O. Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino
Responsabile: Dr.sa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Santarossa, Sig.ra I. Sartor, Sibra M. Oliva, Dr.ssa E. Berto, Prof. U. Tirelli.

- CRO-2011-06** Curva di apprendimento di uno score laparoscopico di predizione della citoriduzione ottimale nelle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato alla prima chirurgia: studio prospettico multicentrico. OLIMPIA-MITO-30
Eudract: /
Sponsor: Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Centro coordinatore: Policlinico A. Gemelli, Roma, Prof. G. Scambia
Responsabile: Dr. G. Giorda
Ricercatori associati: Dr. E. Campagnutta, Dr. E. Lucia, Dr.ssa G. Tabaro
- CRO-2011-08** Valutazione prospettica della qualità di vita nei pazienti affetti da neoplasia del retto sottoposti a radioterapia con simultaneous boost (IMRT-IGRT_SIB) o chemio radioterapia preoperatoria e chirurgia nell'ambito dello studio Rectum SIB di fase III (CRO-2010-14).
Eudract: /
Sponsor: /
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr.ssa P. Zotti, Dr. A. De Paoli
Ricercatori associati: Dr. R. Talamini, Dr. J. Polesel, Dr. F. De Marchi, Dr. R. Sigon, Dr. G. Boz, Dr. R. Innocente, Dr. S. Frustaci, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro
- CRO-2011-10** Studio randomizzato, controllato, di fase III per la sperimentazione del vaccino oncologico multi peptidico IMA901 in pazienti sottoposti a terapia di prima linea con sunitinib per il carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico. IMA901-301.
Eudract: 2010-022459-45
Sponsor: Immatics Biotechnologies, Tubingia, Germana, rappresentata da Premier Research Group rls.
Centro coordinatore: Ospedale di Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Dr. Corrado Boni
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa L. Fratino, Inf. I. Sartor, Sig.ra M. Oliva, Prof. U. Tirelli, Dr.ssa S. Santarossa.
- CRO-2011-11** Irradiazione parziale image-guided della mammella in pazienti con età ≥ 60 anni. Studio di fase II.
Eudract: /
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. M. Roncadin, Dr. Marco Trovò
Ricercatori associati: Dr. S. Massarut, Dr. M. Mileto, Dr.ssa T. Perin, Dr. R. Talamini, Dr.ssa P. Chiovati, Dr.ssa G. Sartor, Dr.ssa E. Capra, Dr. M.G. Trovò.
- CRO-2011-12** Studio di fase II della combinazione di docetaxel, oxaliplatino e capecitabina (DOC) in pazienti affetti da carcinoma gastrico non pre-trattati. (DOC2)
Eudract: 2011-001720-37
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr. G.M. Miolo, Dr.ssa G. Tabaro, IP O. Borghese.
- CRO-2011-13** Studio clinico multicentrico, in aperto, a singolo braccio, volto a fornire la possibilità di impiego anticipato di cabazitaxel in pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata ormono-refrattario, precedentemente trattato con un regime terapeutico contenente docetaxel ed a documentare il profilo di sicurezza di cabazitaxel in questi pazienti (CABAZ_C_05331).
Eudract: 2010-021128-92.
Sponsor: Sanofi-Aventis SpA rappresentata da OPIS srl
Centro coordinatore: P.O. Zona Aretina – Ospedale San Donato di Arezzo, Dr. S. Bracarda

Responsabile: Dr. R. Bortolus

Ricercatori associati: Dr. I. Abu Rumeileh, Dr. M. Arcicasa, Dr.ssa L. Fratino, Dr. M.G. Trovò.

- CRO-2011-14** Radioterapia per la palliazione dei linfomi mirata su meccanismi molecolari onco-soppressori.
Eudract: n.a.
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. C. Furlan
Ricercatori associati: Dr. P. Bulian, Prof. A. Carbone, Dr.ssa R. Maestro, Dr. R. Bortolus
- CRO-2011-15** Studio clinico sulla valutazione dell'efficacia di un trattamento chemioterapico alchilante rispetto ad un trattamento non alchilante in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico con diverso profilo biologico studiato sulle cellule tumorali circolanti (CTC PLATINUM).
Eudract: 2009-012738-65
Sponsor: Istituto Toscano Tumori, A.O.U. Careggi, Firenze
Centro coordinatore: Ospedale Misericordia e Dolce, Prato (PO), Dr. A. Di Leo
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr. A. veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. P. Carli, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr. S. Spazzapan, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo.
- CRO-2011-16** Progetto NEOCOSM – Sindrome metabolica e lesioni precancerose del colon. Studio osservazionale.
Eudract: n.a.
Sponsor: Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED), rappresentata da Società IDEA 99 srl
Centro coordinatore: UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, P.O.A. Maresea di Torre del Greco
Responsabile: Dr. R. Cannizzaro
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Fornasarig, Dr.ssa S. Maiero, Dr.ssa E. Turchet.
- CRO-2011-17** Studio di valutazione farmacogenetica su pazienti con effetti tossici persistenti dopo interruzione di terapia con finasteride.
Eudract: n.a.
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. G. Toffoli
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Cecchin, Dr. R. Talamini
- CRO-2011-18** Studio di variazioni farmacoradiogenetiche implicate nella risposta alla chemio radioterapia in pazienti con carcinoma prostatico.
Eudract: n.a.
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. G. Toffoli
Ricercatori associati: Dr. R. Bortolus, Dr. R. Talamini, Dr.ssa E. Cecchin, Dr.ssa C. Zanusso
- CRO-2011-19** Studio di fase III, multicentrico, in aperto, randomizzato, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di eribulina verso dacarbazina in soggetti affetti da sarcoma dei tessuti molli.
E7389-G000-309.
Eudract: 2010-024483-17.

Sponsor: PPD Italy srl
Centro coordinatore: Fondazione INT Milano, Dr. P. Casali
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr. G. Miolo, Dr.ssa E. Turchet, Sig.ra A.M. Colussi, Sig.ra O. Borghese

- CRO-2011-20** Studio randomizzato di fase II su erlotinib (TARCEVA) o somministrazione intermittente di erlotinib e docetaxel in uomini ex fumatori affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico in seconda linea dopo fallimento della chemioterapia. ML21869. (TALISMAN)
Eudract: 2010-020229-42.
Sponsor: Roche SpA
Centro coordinatore: Az. Osp. S.G. Moscati, Avellino, Dr. C. Gridelli
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Santarossa, Dr.ssa I. Sartor, Sig.ra M. Oliva, Dr.ssa E. Berto, Prof. U. Tirelli
- CRO-2011-21** Studio di fase I/II in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'attività clinica del trattamento neoadiuvante con l'agente immunoterapeutico antitumorale antigene-specifico WT1-A10 + AS15 in associazione con la terapia standard, in pazienti con carcinoma mammario WT1 positivo di stadio II o III. 113172 WT1-AS15-BRS-001 (NEOAJ).
Eudract: 2010-019909-42
Sponsor: GlaxoSmithKline rappresentata da Opi srl
Centro coordinatore: IEO Milano, Dr. M. Colleoni
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr. R. Dolcetti, Dr. A. Veronesi, Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. S. Spazzapan, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa M. La Grassa, Dr. S. Massarut, Dr. M. Mileto, Dr.ssa T. Perin, Dr. A. Carbone, Dr. M. Roncadin, Dr. Marco Trovò, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, I.P. A.M. Colussi, I.P. L. Mazzega
- CRO-2011-22** Studio di fase II, a braccio singolo, di BKM120 somministrato per via orale come terapia di seconda linea in pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio avanzato. CBKM120C2201.
Eudract: 2010-122015-19
Sponsor: Novartis Farma
Centro coordinatore: Policlinico Universitario Gemelli, Roma, Prof. G. Scambia.
Responsabile: Dr. R. Sorio
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa C. Santin, I.P. A.M. Colussi
- CRO-2011-23** Studio di estensione, multicentrico, in aperto con trastuzumab-MCC-DM1(T-DM1) somministrato in monoterapia o in associazione con altri trattamenti antineoplastici in pazienti precedentemente trattati in uno studio sponsorizzato da Genentech e/p Hoffman-La Roche ltd, con lo stesso regime chemioterapico comprendente T-DM1. BO25430 (TDM4529g).
Eudract: 2010-021067-32
Sponsor: Roche SpA
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. N. Meneguzzo, Dr.ssa S. Venturini, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, IP A.M. Colussi, IP O. Borghese.
- CRO-2011-24** Programma di uso compassionevole con Ipilimumab per il trattamento di pazienti affetti da melanoma avanzato.

Eudract: n.a.
Sponsor: Bristol Myers Squibb srl
Centro coordinatore: ///
Responsabile: Dr. A. Veronesi
Ricercatori associati: Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa A. Spada

- CRO-2011-25** Studio randomizzato di fase III per valutare l'efficacia dell'aggiunta del cisplatino alla terapia con sola gemcitabina nel trattamento di prima linea di pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIB-IV. MILES-3
Eudract: 2009-013540-36
Sponsor: IRCCS Fondazione Pascale Napoli
Centro coordinatore: IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Dr. Francesco Perrone
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Berto, I.P. I. Sartor, Dr. U. Tirelli, Dr.ssa S. Santarossa
- CRO-2011-27** Hospital Anxiety Depression Scale (HADS), versione italiana: contributo all'incremento della significatività clinica della Sottoscala A per il contesto oncologico.
Eudract: n.a.
Sponsor: /
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr.ssa M.A. Annunziata
Ricercatori associati: Dr.ssa B. Muzzatti, Dr. E. Bidoli, Dr. E. Campagnutta, Dr. F. De Marchi, Dr. S. Frustaci, Dr. S. Massarut, Dr. U. Tirelli, Dr. A. Veronesi.
- CRO-2011-28** Studio multicentrico randomizzato per comparare l'efficacia della chirurgia citoreducente addizionale versus chemioterapia esclusiva nel cancro ovarico recidivante platino-sensibile. DESKTOP III.
Eudract: n.a.
Sponsor: IRCCS Fondazione Pascale Napoli
Centro coordinatore: IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Prof. Stefano Greggi
Responsabile: Dr. G. Giorda
Ricercatori associati: Dr. E. Campagnutta, Dr. E. Lucia, Dr. R. Sorio, Dr.ssa S. Scalone,
- CRO-2011-29** Realizzazione registro clinico nazionale sul melanoma. CNMR. Studio osservazionale.
Eudract: n.a.
Sponsor: Intergruppo Melanoma Italiano (IMI)
Centro coordinatore: IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Prof. Antonio Ascierio
Responsabile: Dr.ssa M.A. Pizzichetta
Ricercatori associati: Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa A. Spada
- CRO-2011-30** Trattamento modificato per pazienti anziani affetti da neoplasia metastatica e ormonorefrattaria della prostata non suscettibili di trattamento standard. Studio multicentrico di fase II (ATHOS).
Eudract: 2010-019744-39
Sponsor: Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento
Centro coordinatore: Ospedale Santa Chiara di Trento, Prof. Orazio Caffo
Responsabile: Dr.ssa L. Fratino
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa L. Channoufi
- CRO-2011-31** Studio di fase II per valutare l'efficacia e la sicurezza di CAL-101 in pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B indolente refrattario a Rituximab e agli agenti alchilanti. 101-09.
Eudract: 2010-022155-33
Sponsor: Calistoga Pharmaceuticals Inc, rappresentata da INC Research Italy
Centro coordinatore: Osp Malpighi Bologna, Prof. Pierluigi Zinzani
Responsabile: Dr. M. Spina

Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaoli.

- CRO-2011-32** Studio di fase II di impiego del Panobinostat in pazienti adulti con linfoma B diffuso a grandi cellule ricaduto/refrattario dopo un programma di terapia ad alte dosi ed autotrapianto di cellule staminali (ASCT) o in pazienti adulti non eleggibili per ASCT. FIL_PanAL10.
Eudract: 2011-000175-13
Sponsor: Fondazione Italiana Linfomi Onlus
Centro coordinatore: Ospedale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, Dr. Alessandro Levis.
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaoli.
- CRO-2011-33** Studio osservazionale ancillare sulla caratterizzazione di biomarcatori dal sangue periferico in pazienti con linfoma di Hodgkin trattati in protocolli che prevedono una strategia PET-guidata. IIL-BIOHL-09.
Eudract: n.a.
Sponsor: Fondazione Intergruppo Italiano Linfomi
Centro coordinatore: U.O.A. di Ematologia, Ospedale Civile SS Antonio e Biagio, Alessandria.
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaoli
- CRO-2011-34** Studio doppio-cieco, controllato vs placebo, randomizzato, su PF-804 in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule incurabile stadio IIIB/IV, dopo fallimento della terapia standard per la malattia avanzata o metastatica (BR26).
Eudract: 2009-016509-41.
Sponsor: Worldwide Clinical Research Inc. rappresentata da Dimensione Ricerca srl
Centro coordinatore: IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Prof. Francesco Perrone
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Santarossa, Dr.ssa E. Berto, Sig.ra I. Sartor, Sig.ra M. Oliva, Prof. U. Tirelli
- CRO-2011-36** Studio di fase I, dose-finding, multicentrico, prospettico sulla combinazione di IGEV e panobinostat orale come induzione prima della chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico refrattario/in recidiva. ONC-2010-03.
Eudract: 2010-022452-23
Sponsor: Istituto Clinico Humanitas di Rozzano, con delega a Sendo Tech srl
Centro coordinatore: Istituto Clinico Humanitas di Rozzano, Dr. Armando Santoro
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaoli
- CRO-2011-37** Studio multicentrico di fase II di Velcade sottocute più Melphalan e Prednisone orale o più Ciclofosfamide e Prednisone in pazienti anziani con nuova diagnosi di mieloma multiplo. 26866138MMY2069.
Eudract: 2010-018873-39
Sponsor: Fondazione Neoplasie Sangue Onlus (FONESA)
Centro coordinatore: A.O. Universitaria S. Giovanni Battista-Molinette, Torino, Prof. Antonio Palumbo
Responsabile: Dr. M. Rupolo
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa L. Fratino, Dr. M. Spina, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaoli, Prof. U. Tirelli.

- CRO-2011-38** HER EAGLE (MO23009) – Studio epidemiologico sul carcinoma gastrico precoce/avanzato, HER2 positivo: valutazione dello stato di HER2 in campioni di tessuto tumorale di carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea (GE).
Eudract: n.a.
Sponsor: Roche SpA
Centro coordinatore: Istituto Europeo di Oncologia, Prof. Giuseppe Viale
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr. G. Miolo, Dr.ssa C. Santin, Dr.ssa G. Tabaro
- CRO-2011-39** Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato rispetto a placebo, di ARQ 197 più erlotinib rispetto a placebo più erlotinib in soggetti precedentemente trattati, affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamoso (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. ARQ197-A-U302.
Eudract: 2010-022365-10
Sponsor: Daiichi Sankyo Development Limited rappresentato da ICON plc
Centro coordinatore: A.O. Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano TO, Prof. Giorgio Scagliotti
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Santarossa, Sig.ra I. Sartor, Sig.ra M. Oliva, Dr.ssa E. Berto, Prof. U. Tirelli
- CRO-2011-40** Aggiornamento del questionario EORTC per la valutazione della qualità di vita nei pazienti con tumore del capo & collo (EORTC QLQ-H&N35) – Fase III.
Eudract: n.a.
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr.ssa P.Zotti
Ricercatori associati: Dr. G. Franchin, Dr.ssa E. Vaccher, Sig.ra A.M. Colussi, Dr. R. Bortolussi
- CRO-2011-42** Sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio in fase localizzata degli arti e del tronco: approccio integrato con chemioterapia standard vs chemioterapia orientata per istotipo in fase neoadiuvante. ISG-ST5 10-01.
Eudract: 2010-023484-17
Sponsor: Italian Sarcoma Group
Centro coordinatore: Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Dr. Alessandro Gronchi
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr. G. Miolo, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa C. Santin, I.P. O. Borghese
- CRO-2011-43** Primo studio intergruppo internazionale per il linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare nei bambini e adolescenti. EuroNet-PHL-LP-1.
Eudract: 2007-004092-19.
Sponsor: Associazione Italiana di Oncologia Pediatrica.
Centro coordinatore: Università di Ferrara, Pediatria
Responsabile: Dr. M. Mascarin, Dr. P. Bulian
Ricercatori associati: Dr. M. Gigante, Dr. Marco Trovò, Dr. C. Furlan, Dr.ssa E. Coassin, Dr. M. Spina, Dr.ssa M. Michieli, Dr. M. Rupolo.
- CRO-2011-44** Ruolo prognostico della PET in pazienti con linfoma follicolare trattati nello studio FOLL05. Studio osservazionale retrospettivo FIL_PETfoll.
Eudract: n.a.
Sponsor: Fondazione Italiana Linfomi (FIL)
Centro coordinatore: Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Centro Oncologico Modenese – Policlinico di Modena

Responsabile: Dr. M. Spina

Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaioli, Dr. E. Borsatti, Dr.ssa T. Baresic.

- CRO-2011-45** Il burnout nell'equipe trapiantologica: un'indagine nei centri G.I.T.M.O..
Eudract: n.a.
Sponsor: GITMO, Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo e Terapia Cellulare-Onlus
Centro coordinatore: Ospedale San Martino, Genova
Responsabile: Dr.ssa M. Michieli
Ricercatori associati: Dr. M. Rupolo, Dr. A. Lleshi, Dr. U. Tirelli, Dr.ssa E. Ravaioli, Sig.ra I. Sartor
- CRO-2011-46** Progetto prognostico sui linfomi indolenti non follicolari. NF2010.
Eudract: n.a.
Sponsor: Fondazione Italiana Linfomi
Centro coordinatore: Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaioli.
- CRO-2011-47** Studio di fase II randomizzato di chemioterapia di induzione con folfoxiri e cetuximab seguita da terapia di mantenimento con cetuximab e bevacizumab in pazienti con carcinoma colo rettale metastatico non resecabile KRAS wild type. MACHBET.
Eudract: 2011-000840-70
Sponsor: GONO – Gruppo Oncologico Nord Ovest
Centro coordinatore: A.O. Universitaria Pisana, Prof. Alfredo Falcone
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr. G. Miolo, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa C. Santin, I.P. O. Borghese
- CRO-2011-48** Effettuazione di una analisi sulla storia clinica dei pazienti affetti da sarcoma del retroperitoneo.
Eudract: n.a.
Sponsor: Italian Sarcoma Group
Centro coordinatore: Istituto Nazionale Tumori, Milano
Responsabile: Dr. A. De Paoli
Ricercatori associati: Dr. G. Bertola, Dr. S. Frustaci
- CRO-2011-49** Studio di fase I di radioterapia stereotassica pre-operatoria seguita da chirurgia conservativa nel carcinoma della mammella in stadio iniziale.
Eudract: n.a.
Sponsor: CRO Aviano
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. M. Trovò, Dr. M. Roncadin, Dr. S. Massarut
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Piccoli, Dr.ssa T. Perin, Dr.ssa E. La Grassa, Dr.ssa A. Drigo, Dr. A. Dassie, Dr.ssa E. Capra, Dr. A. Carbone, Dr. M.G. Trovò
- CRO-2011-50** Studio osservazionale STELLA. Sorafenib treatment modalities for hepatocellular carcinoma patients in Italy (NX110IT).
Eudract: n.a.
Sponsor: Bayer SpA rappresentata da Kantar Health srl
Centro coordinatore: Azienda Ospedaliera Rummo, Benevento, U.O. Oncologia Medica Dr. Bruno Daniele.
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr. S. Frustaci, Dr. G. Miolo, Dr.ssa E. Torrisi, Dr.sa G. Tabaro, Dr.ssa C. Santin

- CRO-2011-51** Studio osservazionale sul trattamento dei tumori ovarici borderline MITO 14.
Eudract: n.a.
Sponsor: Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma
Centro coordinatore: Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma
Responsabile: Dr. R. Sorio
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Russo, Dr.ssa C. Santin, Dr.ssa G. Tabaro
- CRO-2011-52** Studio prospettico, esplorativo e osservazionale che valuta specifici biomarcatori nel carcinoma mammario invasivo primario e la loro modulazione indotta dalla terapia neoadiuvante standard. 115400 ONCO RD-017.
Eudract: n.a.
Sponsor: GlaxoSmithKline SpA rappresentata da Opis srl.
Centro coordinatore: Istituto Europeo di Oncologia, Dr. M. Colleoni
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari
Ricercatori associati: Dr. R. Dolcetti, Dr. A. veronesi, Dr.ssa T. Perin, Dr. A. Carbone, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada
- CRO-2011-53** Studio retrospettivo in pazienti con carcinoma renale metastatico trattati con Sorafenib in prima o seconda linea di terapia target. Tre anni di esperienza in Italia. RESET
Eudract: n.a.
Sponsor: Bayer SpA rappresentata da MediData srl
Centro coordinatore: Ospedale Civile SS Annunziata, Sassari
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Berto, I.P. I. Sartor, Dr. U. Tirelli, Dr.ssa S. Santarossa, Sig.ra M. Oliva
- CRO-2011-54** Studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico per confrontare l'efficacia e la sicurezza di eribulin rispetto al trattamento di scelta del medico in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato. E7389-G000-302.
Eudract: 2011-000724-15
Sponsor: Esai Ltd, rappresentata da Quintiles SpA
Centro coordinatore: A.O. Universitaria Senese, Dr. M. Maio
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz
Ricercatori associati: Dr.ssa E. berto, I.P. I. Sartor, Dr. U. Tirelli, Dr.ssa S. Santarossa, Sig.ra M. Oliva
- CRO-2011-55** Combinazione di Rituximab-Bendamustina per il trattamento di I linea in soggetti anziani (>70 anni) "fragili" affetti da Linfoma non Hodgkin a grandi cellule B: studio multicentrico di fase II della Fondazione Italiana Linfomi (FIL). FIL_R-BENDA FRAIL.
Eudract: 2011-001421-24
Sponsor: Fondazione Italiana Linfomi Onlus
Centro coordinatore: CRO Aviano
Responsabile: Dr. M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaioli
- CRO-2011-56** Studi di fase II sulla sicurezza e attività di una combinazione chemio-immunoterapica intensificata e di breve durata in pazienti HIV-positivi affetti da linfoma di Burkitt. Studio CARMEN.
Eudract: 2011-003487-75
Sponsor: Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano, rappresentata da Nerviano Medical Sciences srl
Centro coordinatore: Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano, Dr. Andres J.M. Ferreri
Responsabile: Dr. M. Spina

Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr.ssa E. Ravaoli

- CRO-2011-57** Registro sulla modalità di trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), in progressione durante o dopo somministrazione di un regime terapeutico contenente docetaxel. Studio PROXIMA.
Eudract: n.a.
Sponsor: Sanofi Aventis SpA rappresentata da Pierrel Research Italy SpA
Centro coordinatore: n.a.
Responsabile: Dr.ssa L. Fratino
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Vaccher, Dr. U. Tirelli, Dr.ssa E. Ravaoli
- CRO-2011-58** Studio prospettico, multicentrico, di fase II non randomizzato per valutare l'efficacia di ABVD dose dense come terapia di prima linea in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin stadio I, IIA e IIB non bulky. FIL DDABVD.
Eudract: 2011-003191-36
Sponsor: Fondazione Italiana Linfomi Onlus
Centro coordinatore: Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Prof. Armando Santoro
Responsabile: Dr.M. Spina
Ricercatori associati: Dr. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti, Dr. E. Borsatti, Dr.ssa E. Ravaoli
- CRO-2011-59** Studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a confrontare chemioterapia più trastuzumab più placebo verso chemioterapia più trastuzumab più pertuzumab come terapia adiuvante in pazienti affetti da carcinoma della mammella primitivo HER2-positivo operabile. BIG 4-11/BO25126/TOC4939g.
Eudract: 2010-022902-41
Sponsor: Roche SpA
Centro coordinatore: Istituto Europeo di Oncologia, Dr. Marco Colleoni
Responsabile: Dr. V. Di Lauro
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. P. Carli, Dr.ssa T. Perin, Dr. A. Carbone, Dr. N. Meneguzzo, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, I.P. O. Borghese, I.P. I. Sartor.
- CRO-2011-60** Studio randomizzato di fase II con l'inibitore della MEK MSC1936369B o con placebo in associazione a gemcitabina nei soggetti con carcinoma del pancreas metastatico. EMR200066-03.
Eudract: 2009-011992-61
Sponsor: Merck Serono SA rappresentata da i3 Research
Centro coordinatore: Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, RR Dr. Michele Milella.
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. G. Miolo, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa C. Santin, I.P. O. Borghese

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.

