

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 2009

---

**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  
2009**

---

**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](mailto:dirscienti@cro.it)  
Sito Web: [www.cro.it](http://www.cro.it)

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

Aviano, 27 dicembre 2010

*Il 2009 costituisce una tappa importante per il CRO, perché coincide con il 25° anno della sua apertura nel 1984. Successivamente, il progetto CRO ha ricevuto l'imprimatur nel 1990 con il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico. Nel 2006 un'ulteriore importante tappa è rappresentata dalla Legge Regionale 14 che definisce, dopo un lungo periodo di incertezza, le funzioni di ricerca, ricovero, cura e alta formazione del CRO anche all'interno del Sistema Sanitario Regionale.*

*Il 25° anno del CRO è stato celebrato con una serie importante e nutrita di eventi: in primo luogo il Convegno Scientifico "Highlights in Oncology", che ha visto la partecipazione di importanti ricercatori di livello mondiale e che è culminato con la lettura magistrale del Prof. Harald zur Hausen, Premio Nobel per la Medicina 2008. Altri eventi scientifici di livello internazionale sono stati il convegno Tumori in HIV ed il convegno sulla Farmacogenetica, che ha chiuso l'anno a dicembre 2009. Molto importanti sono stati anche gli incontri di tipo divulgativo alla popolazione e rivolti alle associazioni, tra cui ci piace segnalare "Il CRO incontra i giovani", tenutosi al Teatro Verdi di Pordenone, in cui era presente una rappresentanza degli studenti del quinto anno degli Istituti Scolastici della Provincia di Pordenone, e il Convegno di novembre con la partecipazione delle associazioni di volontariato.*

*Nel 2009 è stato avviato lo Young Investigator Program, consistente in un bando internazionale per selezionare giovani ricercatori che abbiano svolto una significativa esperienza scientifica in Istituti ad alto profilo internazionale per consentire di proseguire il loro progetto presso il CRO.*

*Si è anche dato seguito al progetto di internazionalizzazione del CRO, con le collaborazioni sia con il Princess Margaret Hospital di Toronto che con la George Mason University di Fairfax in Virginia (USA); è stata inoltre continuata l'apertura verso i Paesi dell'Est Europa per confermare la vocazione dell'Istituto verso questa importante area del nostro continente.*

*È stato rilevante lo sforzo di potenziare e razionalizzare le infrastrutture per la ricerca clinica e traslazionale tramite la realizzazione delle Risorse Condivise (Core Facilities) di Clinical Trials, Biobanca, Citofluorimetria e Patologia Molecolare.*

*Infine, alcuni dati numerici per illustrare l'attività 2009. Circa 9200 ricoveri, di cui oltre il 50% provenienti da fuori regione, e oltre 300.000 prestazioni ambulatoriali dimostrano la capacità dell'Istituto di fornire diagnosi e cura ad alta attrazione. Bene anche la ricerca, con produzione scientifica (Impact factor), finanziamenti ottenuti e protocolli clinici in aumento rispetto agli anni precedenti. Va infine sottolineato il numero di donatori del 5 per mille, che ha raggiunto la ragguardevole cifra di 51.000. Un ringraziamento sentito va, come sempre, a tutti coloro che hanno contribuito al buon andamento dell'Istituto.*

Dr. Piero Cappelletti  
Direttore Generale



Dr. Paolo De Paoli  
Direttore Scientifico







# SOMMARIO

<b>STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE</b>	<b>pag. 9</b>
Struttura e organizzazione	pag. 10
<b>IL CRO IN CIFRE ED EVENTI SIGNIFICATIVI</b>	<b>pag. 17</b>
Il CRO in cifre	pag. 18
1984-2009: venticinquesimo del CRO di Aviano	pag. 23
Eventi significativi all'interno dei Dipartimenti	pag. 26
Dipartimento di Oncologia Medica	pag. 26
Dipartimento Senologico	pag. 26
Dipartimento di Oncologia Chirurgica	pag. 27
Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini	pag. 28
Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari	pag. 28
Dipartimento per l'Attività Clinico Specialistica e di Supporto	pag. 29
Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale	pag. 30
<b>DIREZIONE SCIENTIFICA</b>	<b>pag. 33</b>
Attività generale	pag. 34
Articolazione delle Strutture Organizzative della Direzione Scientifica	pag. 34
Certificazione UNI EN ISO 9001:2008	pag. 35
Campagna "Cinque per Mille"	pag. 35
Finanziamenti ottenuti per Progetti di Ricerca Finalizzata	pag. 37
Attività svolte in collaborazione con la Fondazione Cassa di Risparmio di Udine e Pordenone (FCRUP)	pag. 38
Produzione scientifica dell'ultimo triennio	pag. 38
Risultati rilevanti della Ricerca Corrente nell'anno 2009	pag. 39
Comitato Scientifico Internazionale	pag. 46
Principali Linee di Ricerca Corrente e Finalizzata dell'Istituto	pag. 47
Progetti di Ricerca Finalizzata finanziati o in atto nel 2009	pag. 50
Rapporti con il Ministero della Salute	pag. 53
Alleanza Contro il Cancro	pag. 54
Core Facility 1 (CF1) "Farmacogenomica e proteomica tumorale" del Centro di Biomedicina Molecolare (CBM)	pag. 55
Core Facility "Citofluorimetria multiparametrica avanzata e cell sorting"	pag. 56
Associazione per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia (ABO)	pag. 57
Servizio Formazione - Educazione Continua in Medicina	pag. 57
Rapporti con l'Università	pag. 61
Università di Udine	pag. 61
Università di Trieste	pag. 63
Altre Università	pag. 63
Collegamenti operativi con organizzazioni e strutture sanitario-scientifiche nazionali ed internazionali	pag. 64
Scambi Internazionali	pag. 66
Programma Giovani Ricercatori (PGR) - Young Investigator Program (YIP)	pag. 69
Boards editoriali	pag. 69

Attività dei Comitati	pag. 70
Comitato Tecnico Scientifico	pag. 70
Comitato Etico Indipendente	pag. 71
Ufficio Clinical Trials	pag. 72
Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica (GRCT)	pag. 73
Comitato Etico per la Sperimentazione Animale	pag. 73
Gruppo Biobanca per la gestione della Banca Biologica del CRO	pag. 74
Gruppo Trasferimento Tecnologico	pag. 75
Gruppo di lavoro Borse di Studio e di Ricerca	pag. 76
Attività Editoriale	pag. 76
CRONews	pag. 78
Brochure in inglese	pag. 79
Associazioni Volontaristiche	pag. 79
Biblioteca Scientifica	pag. 81
<b>DIREZIONE SANITARIA</b>	<b>pag. 85</b>
Direzione Sanitaria	pag. 86
S.O.S. Sviluppo e Coordinamento della Professione Infermieristica	pag. 88
Uffici di staff alla Direzione Sanitaria	pag. 90
Ufficio Relazioni con il Pubblico	pag. 90
Sorveglianza Sanitaria del personale	pag. 90
Qualità e Accreditamento	pag. 91
Servizio di Protezione e Prevenzione Ambientale (S.P.P.A.)	pag. 99
Governo Clinico	pag. 101
<b>DIREZIONE AMMINISTRATIVA</b>	<b>pag. 105</b>
Direzione Amministrativa	pag. 106
<b>ATTIVITÀ CLINICO-SPERIMENTALE</b>	<b>pag. 111</b>
<i>Dipartimento di Oncologia Medica</i>	<b>pag. 113</b>
Finalità del Dipartimento	pag. 115
S.O.C. Oncologia Medica A	pag. 116
S.O.C. Oncologia Medica B	pag. 121
S.O.S.D. Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi	pag. 126
S.O.S.D. Bioimmunoterapia dei Tumori Umani	pag. 130
<i>Dipartimento Senologico</i>	<b>pag. 135</b>
Finalità del Dipartimento	pag. 137
S.O.C. Oncologia Chirurgica Senologica	pag. 138
S.O.C. Oncologia Medica C	pag. 141
S.O.S. di S.O.C. Oncologia Clinica e Preventiva	pag. 145
<i>Dipartimento di Oncologia Chirurgica</i>	<b>pag. 147</b>
Finalità del Dipartimento	pag. 149
S.O.C. Chirurgia Oncologica Generale	pag. 150
S.O.C. Chirurgia Oncologica Ginecologica	pag. 154
S.O.C. Gastroenterologia	pag. 158
<i>Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per Immagini</i>	<b>pag. 163</b>
Finalità del Dipartimento	pag. 165
S.O.C. Oncologia Radioterapica	pag. 166
S.O.S. di S.O.C. Radioterapia Pediatrica e Degenze	pag. 171
S.O.C. Radiologia	pag. 173
S.O.S. di S.O.C. Diagnostica Strumentale e Senologica e Procedure Interventive Correlate	pag. 176
S.O.C. Medicina Nucleare	pag. 177
S.O.C. Fisica Sanitaria	pag. 182

<i>Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari</i>	<b>pag. 185</b>
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. 192
S.O.C. Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza	pag. 194
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>	<b>pag. 215</b>
Finalità del Dipartimento	pag. 217
S.O.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva	pag. 218
S.O.C. Cardiologia	pag. 221
S.O.C. Farmacia	pag. 226
S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative	pag. 228
S.O.S.D. Psicologia Oncologica	pag. 230

<i>Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale</i>	<b>pag. 233</b>
Finalità del Dipartimento	pag. 235
S.O.C. Oncologia Sperimentale 1	pag. 236
S.O.C. Oncologia Sperimentale 2	pag. 241
S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica	pag. 245
S.O.S. di S.O.C. "Epidemiologia Clinica e Valutativa"	pag. 249
S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica	pag. 251

<i>Gruppi</i>	<b>pag. 257</b>
Gruppo Sarcomi	pag. 258
Gruppo Neoplasie Gastrointestinali	pag. 261
Gruppo di Diagnostica Preventiva e Counselling Genetico	pag. 264
Gruppo Neoplasie O.R.L.	pag. 267
GISCCaP Gruppo Interdisciplinare Studio e Cura Carcinoma Prostatata	pag. 269
Gruppo Ovaio	pag. 270

<i>Gruppi cooperativi con sede al CRO</i>	<b>pag. 273</b>
Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (G.I.C.A.T.)	pag. 274

<b>PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI 2009</b>	<b>pag. 277</b>
Articoli pubblicati su riviste recensite con Impact Factor	pag. 280
Articoli pubblicati su riviste senza Impact Factor	pag. 291
Libri e capitoli di libro in lingua inglese	pag. 293
Libri e capitoli di libro in lingua italiana	pag. 295
Comunicazioni Scientifiche	pag. 295
<i>Comunicazioni pubblicate su Riviste</i>	pag. 295
<i>Comunicazioni pubblicate su Volumi degli Atti</i>	pag. 304
Comunicazioni orali	pag. 311
Attività di divulgazione	pag. 322
<i>Pubblicazioni divulgative per cittadini e pazienti</i>	pag. 322
<i>Relazioni alla popolazione</i>	pag. 323

<b>PROTOCOLLI APPROVATI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE</b>	<b>pag. 324</b>
Protocolli approvati dal Comitato Etico Indipendente del CRO di Aviano nel 2009	pag. 325

<b>ABBREVIAZIONI E NOTE</b>	<b>pag. 334</b>
-----------------------------	-----------------



# STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE

## STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE

---

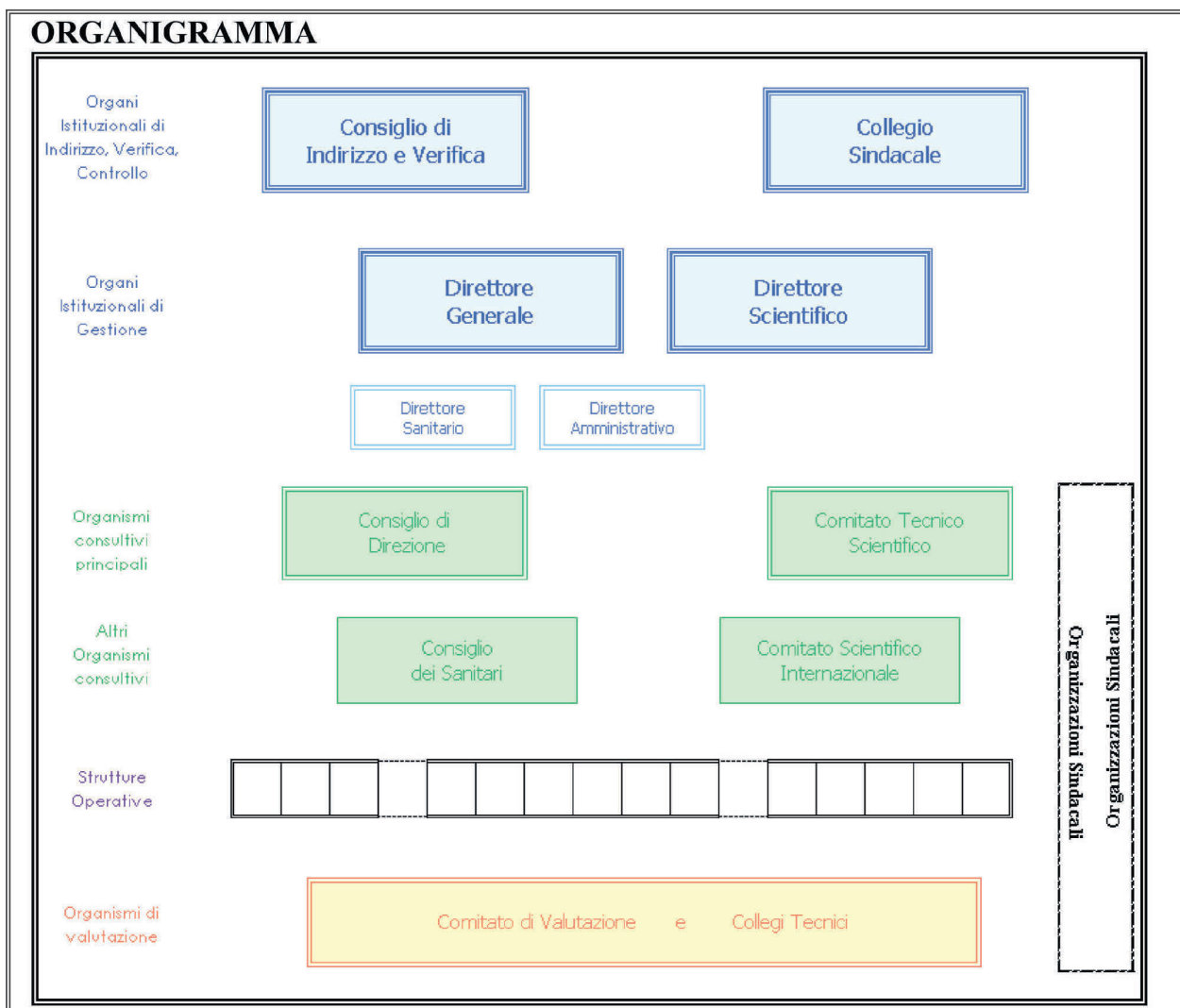
A seguito della L.R. 14/2006 che ha disciplinato l'assetto istituzionale, organizzativo e gestionale degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione, nel corso dell'anno 2007 l'Istituto ha avuto la sua prima configurazione normativa prevista dal D.Lgs.288/2003.

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:

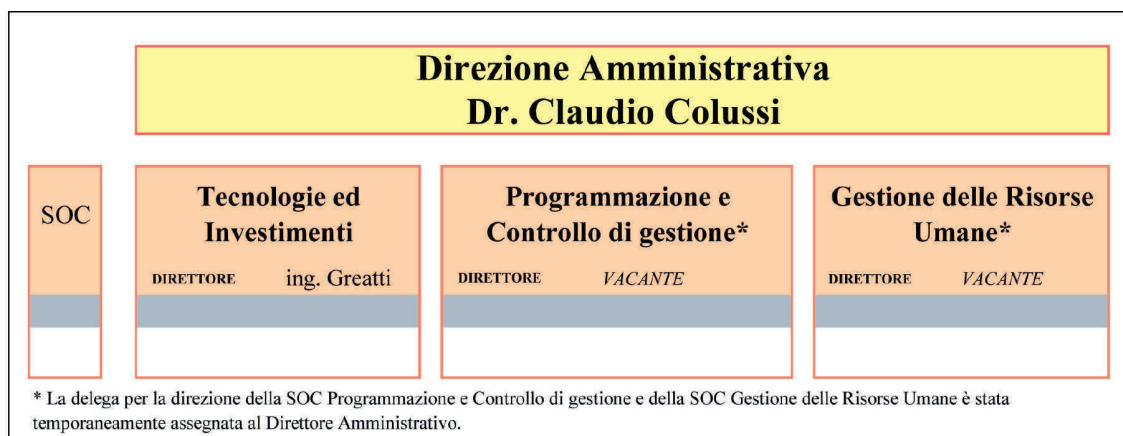
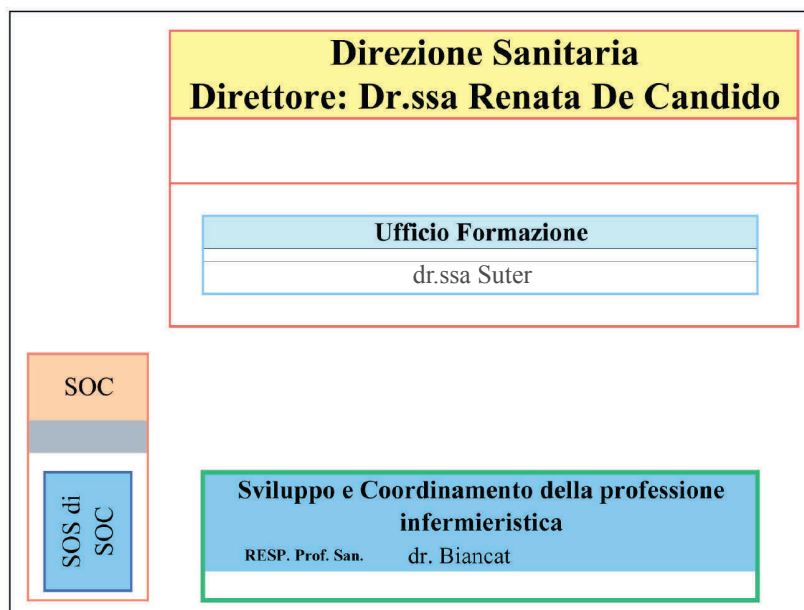
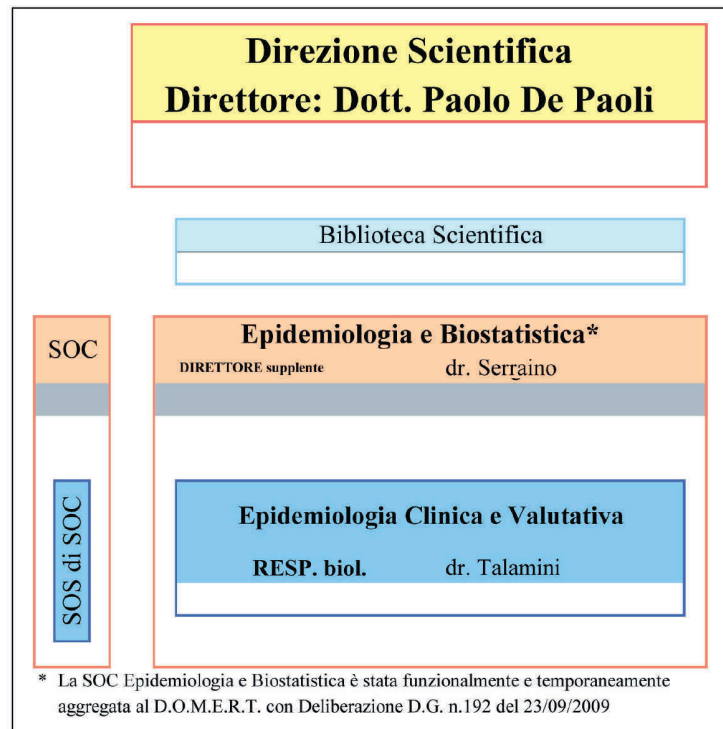
- **Direttore Generale**, Dr. Giovanni Del Ben, nominato con decreto 075/Pres del 28/03/2007 in attuazione della delibera di G.R. 587 del 16/03/2007.
- **Consiglio di Indirizzo e Verifica**, così costituito:  
Dr. Piero Della Valentina (presidente)  
Dr. Silvano Antonini Canterin  
Rag. Sergio Bolzonello  
Dr.ssa Maria Linetti  
Dr. Roberto Snaidero  
Il Consiglio di Indirizzo e Verifica è stato individuato con delibera di Giunta Regionale n. 835 in data 13/04/2007 avente per oggetto "L.R. 14/2006, art. 6 – Designazione dei componenti del consiglio di indirizzo e verifica dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Centro di riferimento oncologico di Aviano" e nominato con deliberazione del Direttore Generale n. 2 del 26/04/2007.
- **Collegio Sindacale**, così costituito:  
Dr. Marco Bianchi (presidente)  
Dr. Gennaro Di Martino  
Dr.ssa Antonella Pigat  
Dr. Giovanni Ronzani  
Dr. Michele Sessolo  
Il Collegio Sindacale è stato nominato con delibera di Giunta Regionale n. 864 in data 13.04.2007 avente per oggetto "L.R. 14/2006 - art 8: Designazione dei componenti dei collegi sindacali degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico "Burlo Garofolo" di Trieste e "Centro di Riferimento Oncologico" di Aviano" e nominato con deliberazione del Direttore Generale n. 3 del 26/04/2007.
- **Direttore Scientifico**, Dr. Paolo De Paoli, nominato con decreto del Ministero della Salute in data 22/11/2007 e reso attuativo con Deliberazione del Direttore Generale n. 146 del 03/12/2007.
- **Direttore Sanitario**, Dr.ssa Renata De Candido, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 1 del 10/04/2007.
- **Direttore Amministrativo**, Dr.ssa Loretta Menegoz, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 172 del 20/12/2007 per il periodo dal 01/01/2008 al 31/10/2009 e Dr. Claudio Colussi, nominato con Deliberazione del Direttore Generale n. 193 del 23/09/2009 a partire dal 01/11/2009.

L'**organigramma** al 31/12/2009 risulta essere quello sotto riportato, come previsto nell'Atto Aziendale.

# ORGANIGRAMMA







DIP	<b>Dipartimento di Oncologia Chirurgica</b> <b>Dr. Francesco De Marchi</b>		
SOC	<b>Chirurgia Oncologica Generale</b> DIRETTORE dr. De Marchi	<b>Gastroenterologia</b> DIRETTORE dr. Cannizzaro	<b>Chirurgia Oncologica Ginecologica</b> DIRETTORE dr. Campagnutta

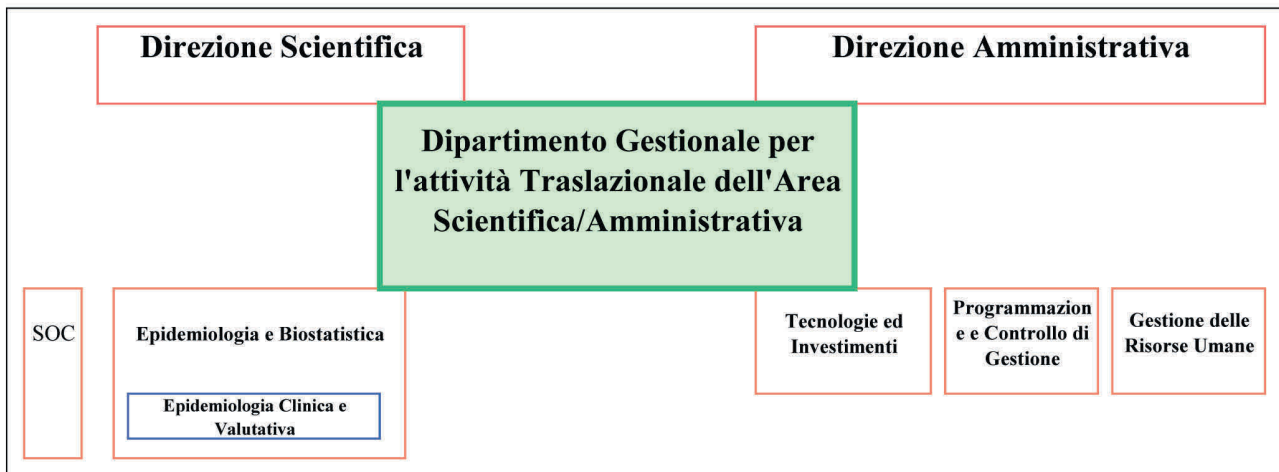
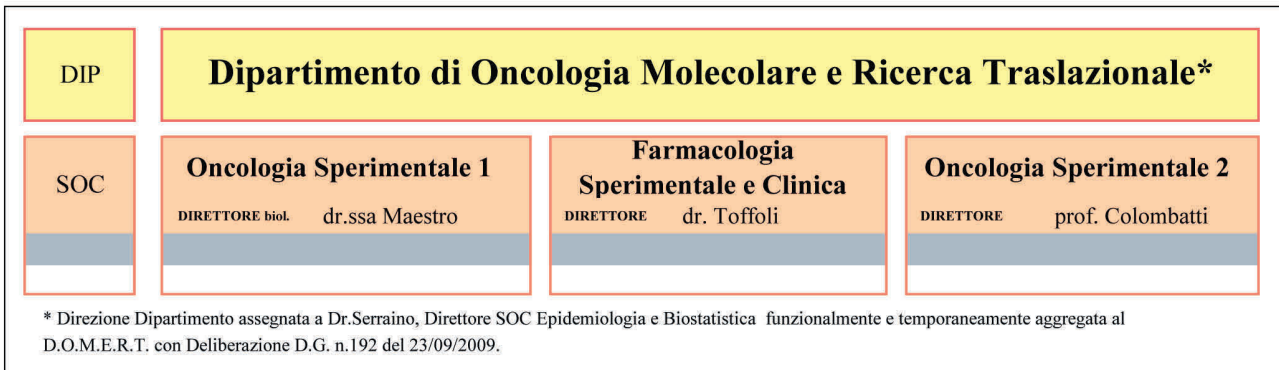
DIP	<b>Dipartimento per l'attività clinico-specialistica e di supporto</b> <b>Dr. Marcello De Cicco</b>		
SOC	<b>Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva</b> DIRETTORE dr. De Cicco	<b>Cardiologia</b> DIRETTORE dr. Meneguzzo	<b>Farmacia</b> DIRETTORE dr. Lazzarini
SOS Dip.le	<b>Terapia del Dolore e Cure Palliative</b> RESP. dr. Bortolussi	<b>Psicologia Oncologica</b> RESP. dr.ssa Annunziata	

DIP	<b>Dipartimento Senologico</b> <b>Dr. Andrea Veronesi</b>	
SOC	<b>Oncologia Chirurgica Senologica</b> DIRETTORE dr. Candiani	<b>Oncologia Medica C</b> DIRETTORE dr. Veronesi
SOS di SOC		<b>Oncologia Clinica Preventiva</b> RESP. dr.ssa Pizzichetta

DIP	<b>Dipartimento di Oncologia Medica</b> <b>Prof. Tirelli</b>	
SOC	<b>Oncologia Medica A</b> DIRETTORE prof. Tirelli	<b>Oncologia Medica B</b> DIRETTORE dr. Frustaci
SOS di SOC	<b>Malattie infettive</b> RESP. <i>VACANTE</i>	
SOS Dip.le	<b>Terapia Cellulare e Chemioterapia ad alte dosi</b> RESP. dr.ssa Michieli	<b>Bioimmunoterapia dei tumori umani</b> RESP. dr. Dolcetti

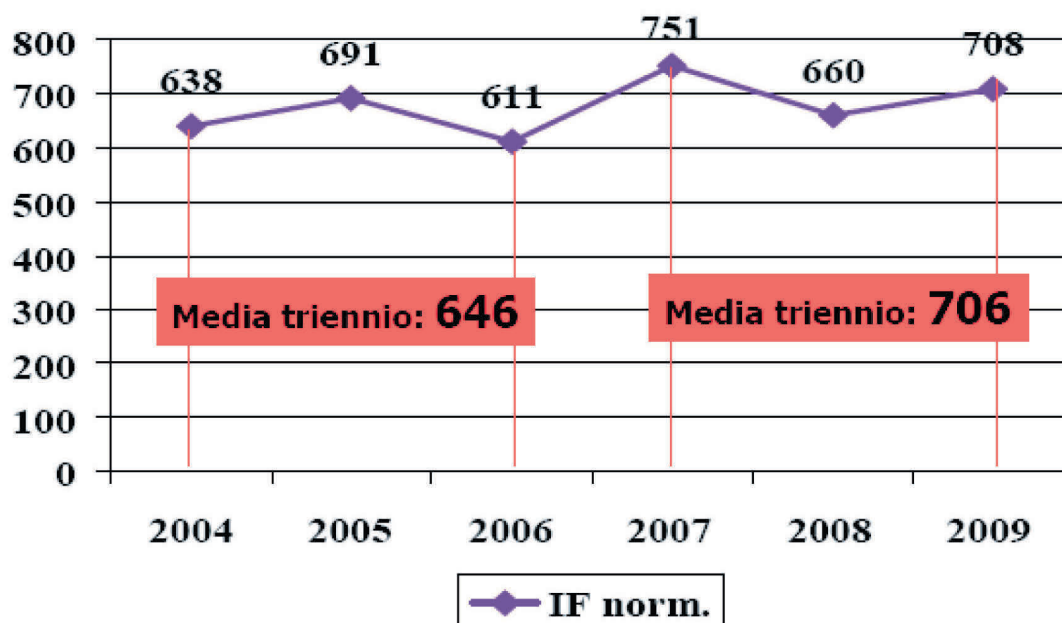
DIP	<b>Dipartimento di Oncologia Radioterapica e di Diagnostica per</b> <b>Prof. Trovò</b>			
SOC	<b>Oncologia Radioterapica</b> DIRETTORE prof. Trovò	<b>Radiologia</b> DIRETTORE dr. Balestreri	<b>Medicina Nucleare</b> DIRETTORE dr. Cimitan	<b>Fisica Sanitaria</b> DIRETTORE fis. dr.ssa Capra
SOS di SOC	<b>Radioterapia Pediatrica e degenze</b> RESP. dr. Mascarin			

DIP	<b>Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari</b> <b>Dott. De Marco</b>			
SOC	<b>Anatomia Patologica</b> DIRETTORE supplente dr. Canzonieri	<b>Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza</b> DIRETTORE dr. De Marco	<b>Microbiologia, Immunologia e Virologia</b> DIRETTORE supplente dr. Basaglia	<b>Oncoematologia Clinico Sperimentale</b> DIRETTORE dr. Gattei
SOS di SOC	<b>Istocitopatologia diagnostica e citologia di screening</b> RESP. dr.ssa Volpe		<b>Diagnostica batteriologica, micologica e parassitologica</b> RESP. <i>ASPETTATIVA</i>	
SOS Dip.le		<b>Raccolta e Manipolazione di cellule staminali</b> RESP. dr. Mazzucato	<b>Patologia Oncologica</b> RESP. dr. Steffan	

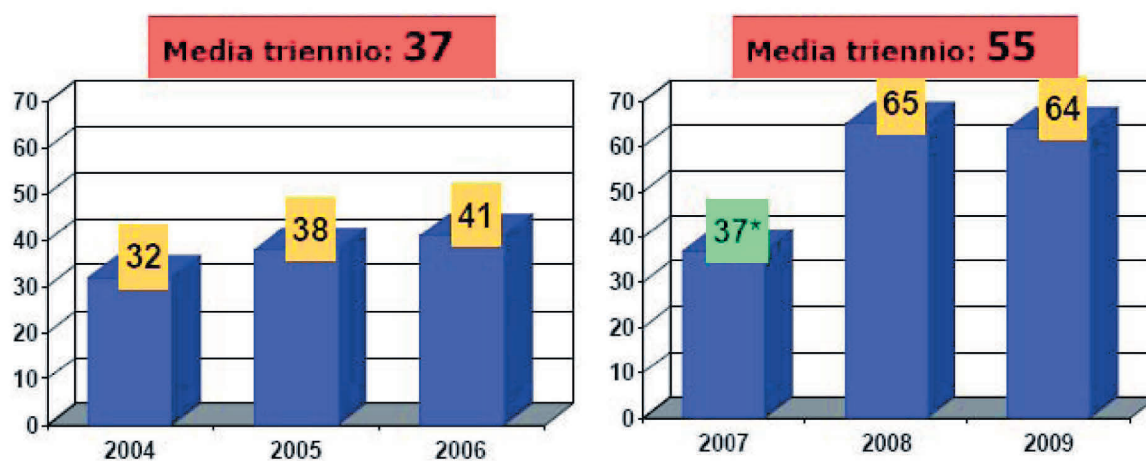




IL CRO IN CIFRE  
ED EVENTI SIGNIFICATIVI



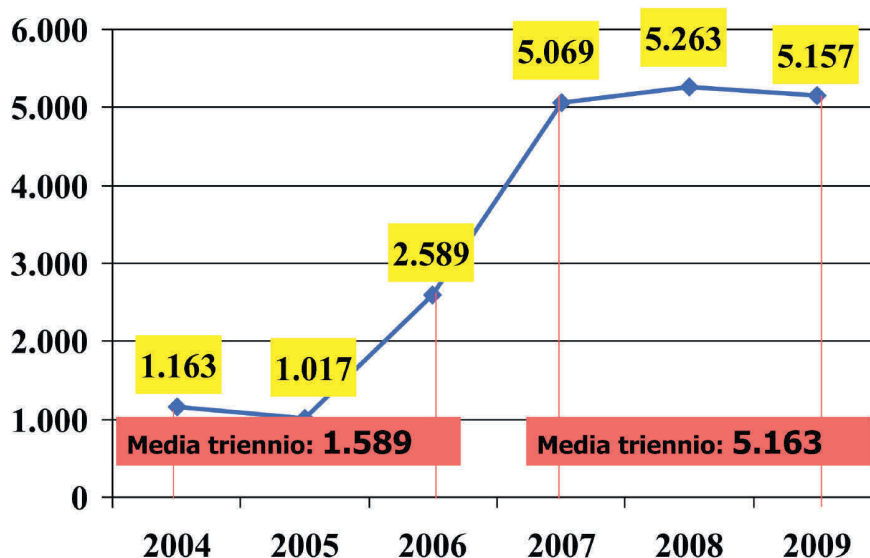
## Sperimentazione farmaci



## Protocolli valutati dal Comitato Etico Indipendente

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

## Finanziamenti per la ricerca finalizzata (in migliaia di euro)



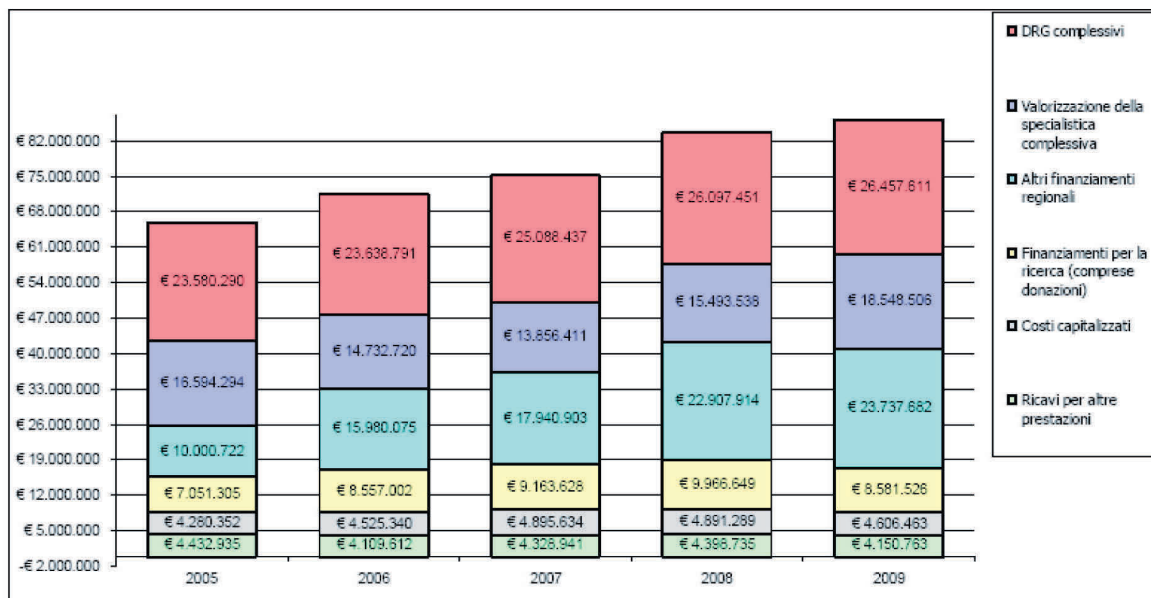
## Destinazione del 5 per mille dell'IRPEF per la ricerca sanitaria:

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



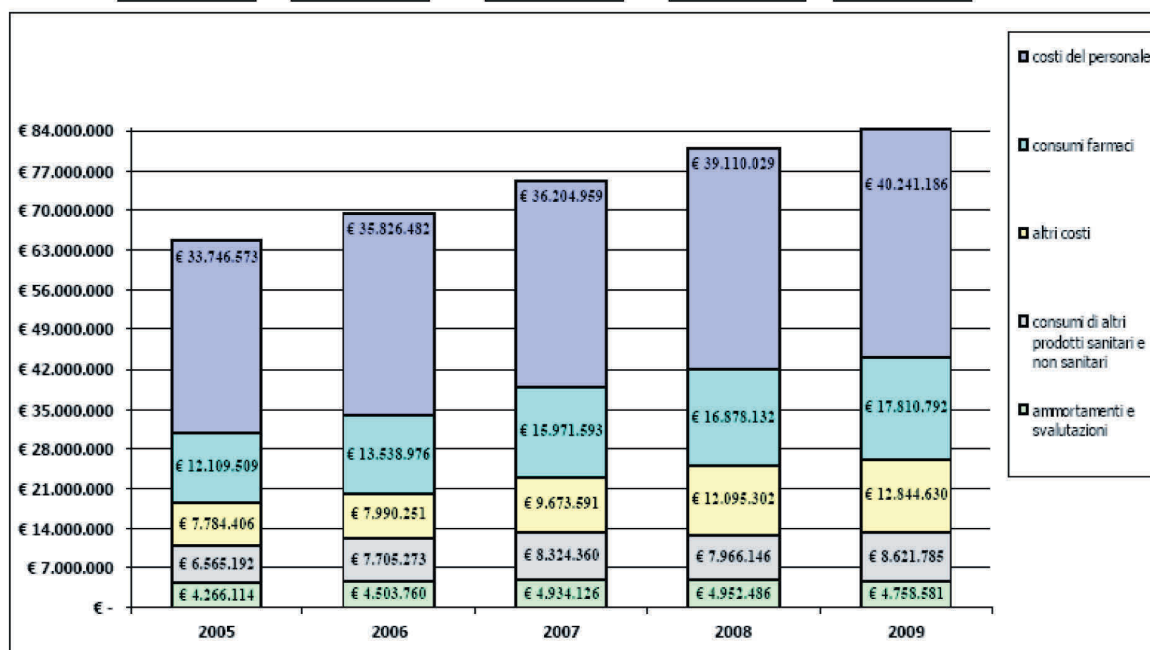
## Composizione per macrovoci dei ricavi di produzione - ANNI 2004-2009

€ 65.939.898    € 71.543.540    € 75.273.954    € 83.755.576    € 86.082.551



## Composizione per macrovoci dei costi di produzione - ANNI 2004-2009

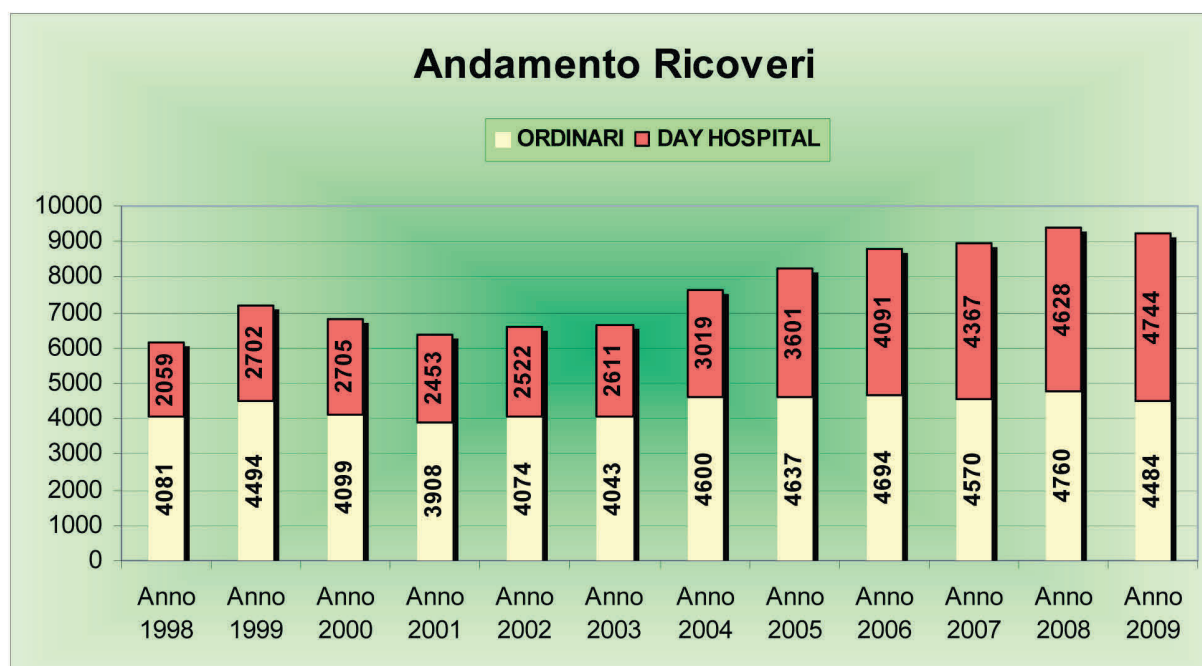
€ 64.471.795    € 69.564.742    € 75.108.629    € 81.002.095    € 84.276.974



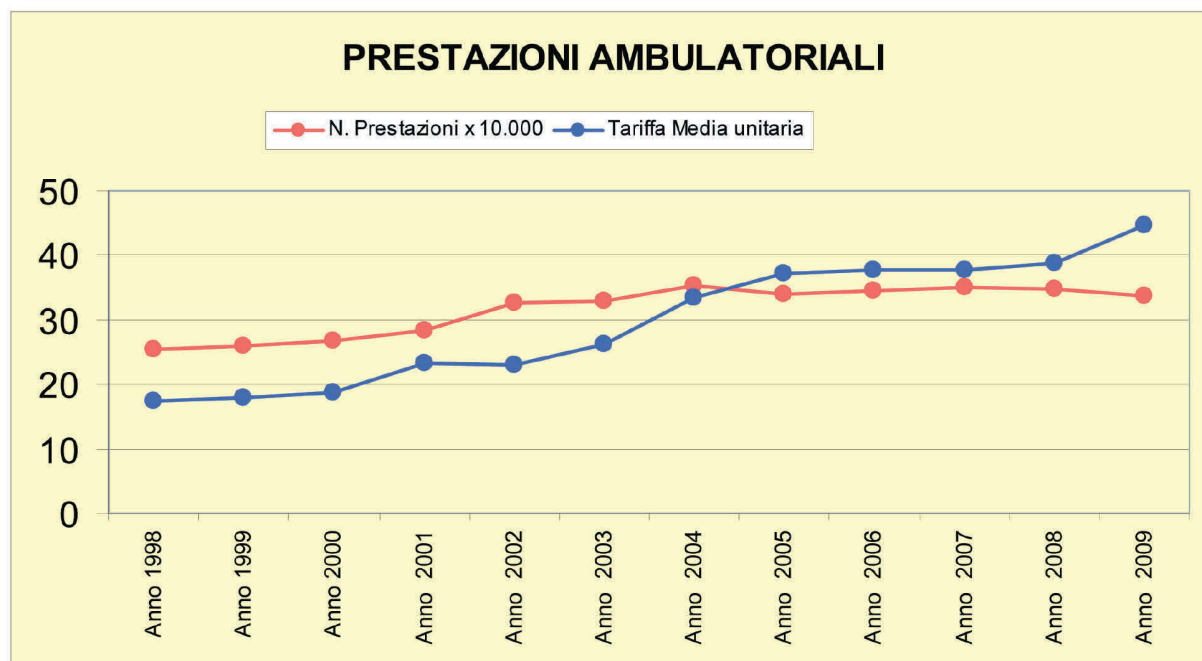
## Situazione numerica del Personale (al 31/12/2009)

	Dotazione Organica	Personale in servizio	Forza lavoro
<i>RUOLO SANITARIO</i>			
DIRIGENTI	165	155	145,40
NON DIRIGENTI	291	283	250,17
<b>TOTALE Ruolo Sanitario</b>	<b>456</b>	<b>420</b>	<b>395,57</b>
<i>RUOLO PROFESSIONALE</i>			
DIRIGENTI	4	2	2
NON DIRIGENTI	1	0	0
<b>TOTALE Ruolo Professionale</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2,00</b>
<i>RUOLO TECNICO</i>			
DIRIGENTI	2	1	1
NON DIRIGENTI	169	151	142,70
<b>TOTALE Ruolo Tecnico</b>	<b>171</b>	<b>152</b>	<b>143,70</b>
<i>RUOLO AMMINISTRATIVO</i>			
DIRIGENTI	6	5	4
NON DIRIGENTI	88	71	61,87
<b>TOTALE Ruolo Amministrativo</b>	<b>94</b>	<b>75</b>	<b>65,87</b>
<b>TOTALE PERS. DIPENDENTE</b>	<b>726</b>	<b>649</b>	<b>607,13</b>

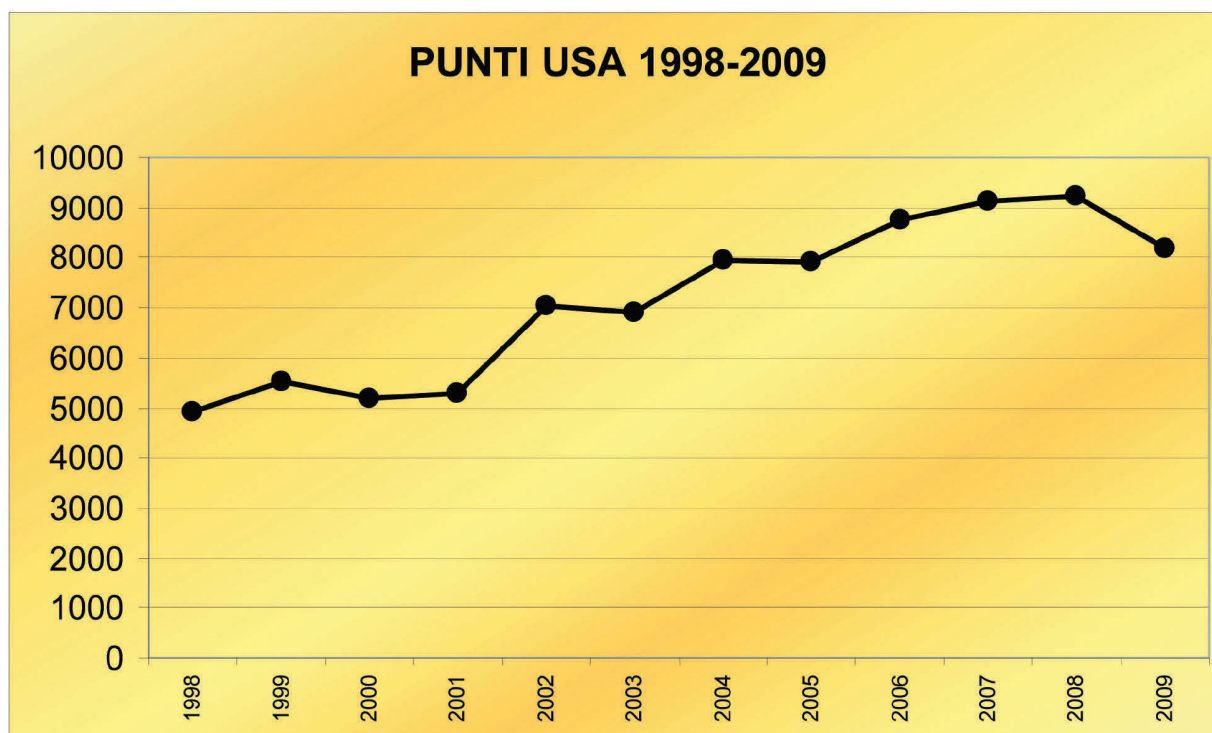
## Andamento ricoveri



## Prestazioni ambulatoriali



## Punti USA



## 1984-2009: VENTICINQUESIMO DEL CRO DI AVIANO

Il 2009 è stato un anno particolarmente significativo per il CRO di Aviano, che ha celebrato il Venticinquesimo anno di attività.

Per dare risalto alla ricorrenza sono state previste numerose attività ed eventi ad alto carattere scientifico, informativo, ricreativo e di promozione della salute, visibili nell'elenco sottostante.

DATA	TIPO INIZIATIVA	TITOLO	LUOGO SVOLGIMENTO
10 novembre 2008	Convegno scientifico	Caratterizzazione multiparametrica diagnostico/prognostica delle sindromi linfoproliferative	Hotel Villa Policreti, Aviano
10 dicembre 2008	Convegno Scientifico	Casi clinici in gastroenterologia ed endoscopia digestiva con esercitazioni su manichino	CRO
12 dicembre 2008	Convegno Scientifico Internazionale	Tumori del cuore e vascolari: diagnostica e terapia	CRO
13 dicembre 2008	Convegno su apparecchiature di Radioterapia donate	Occasione di Ringraziamento per coloro che hanno donato l'apparecchiatura	CRO
16 gennaio 2009	Convegno Scientifico	Tumori in HIV	CRO
22-23 gennaio 2009	Convegno Scientifico	Focus Carcinoma mammario	Fiera di Pordenone
10 febbraio 2009	Convegno Politico-Scientifico	Gli Istituti Oncologici nel Nord-Est	CRO
11 febbraio 2009	Convegno Scientifico	Highlights in Oncology	Fiera di Pordenone
13 febbraio 2009	Incontro aperto per attività scientifiche collaborative	Secondo Brainstorming su sindromi linfoproliferative croniche	CRO
27 febbraio 2009	Convegno Ginecologia	Come gestire le perdite ematiche vaginali anomale: esperienze a confronto e proposta di protocolli	CRO
28 febbraio 2009 (mattino)	Spazio Area Giovani Scuole PN	Il CRO incontra i giovani	Teatro Verdi di Pordenone
(sera)	Coro Cromatiche Armonie e Coro San Marco di Pordenone	Attività sociale/culturale	
27 marzo 2009	Corso di endocrinologia Ginecologica	Ormoni e tumori femminili	CRO

5 aprile 2009	Convegno	Il valore del sorriso	CRO
24 aprile 2009	Convegno	CRO e Imprese + brevetti, portafoglio idee e 5 x mille	CRO
16 maggio 2009	Convegno	Amarcord - Saluto agli ex dipendenti e ai pensionati	CRO
23 maggio 2009	Convegno	Il TSRM al CRO: storia di un'evoluzione	CRO
4 giugno 2009	Corso	Cellule Staminali e cordone ombelicale	CRO
19 settembre 2009	Convegno	La riabilitazione della persona con stomia intestinale	CRO
settembre 2009	Iniziative diverse per il CRO	Sportelli/punti di informazione al cittadino	Pordenone FIERA
2 ottobre 2009	Convegno	La terapia personalizzata nel NSCLC	CRO
3 ottobre 2009	Convegno	La donazione di sangue, cellule staminali, cordone ombelicale	CRO
6 ottobre 2009	Convegno	Il benessere del lavoratore tra stress lavoro correlato e prevenzione	CRO
9 – 10 ottobre 2009	Convegno	SIRM	CRO
16 ottobre 2009	Convegno	Giro Giro Mondo (2a ed.)	Sala regione PN
23 e 24 ottobre 2009	Corso Nazionale	Tumori neuroendocrini al Cro di Aviano	CRO
22-24 ottobre 2009	Convegno Scientifico	Congresso Epidemiologi Italiani (AIE)	Modena
19 novembre 2009	Convegno	Riduzione del rischio di tumori ormono sensibili e stili di vita	CRO
21 novembre 2009	Convegno	Convegno associazioni volontariato	
28 novembre 2009		Stand by me	CRO
14 dicembre 2009	Convegno	Congresso Scientifico Internazionale di farmacogenetica	CRO
19 dicembre 2009	Convegno	Diagnostica per immagini: presente e futuro della medicina nucleare	CRO
18 dicembre 2009	Convegno di fine anno	1970 - 1984 dall'idea alla realtà del CRO	CRO



**HIGHLIGHTS IN ONCOLOGY**  
Recenti acquisizioni in oncologia

programma

**I SESSIONE**

8.00-8.45 Registration  
8.45-9.00 Medical opening  
Giovanni Del Ben, General Director  
Enrico Garaci, President ISS  
Auditorium welcome address

9.00-9.15 Introduction  
Silvia Franzoschi  
State of the art on tumor epidemiology  
Claudio Basileo, Alfonso Colombatti

Chairman: Claudio Basileo, Alfonso Colombatti  
8.15-9.50 Cancer stem cells  
Pier Giuseppe Pelicci  
9.50-10.25 Micro RNA and cancer  
Carlo Croce  
Introduction  
Paolo De Paoli  
10.25-11.15 Main lecture: "HPV and cancer"  
Harald Zur Hausen, Nobel Laureate 2008

11.15-11.30 COFFEE BREAK  
Chairman: Walter Gatta, Roberta Maestro  
11.30-12.05 Genetics of breast cancer  
Bruce Ponder  
12.05-12.40 Emerging cancer interactions  
Andrea Califano  
12.40-14.00 LUNCH

**II SESSIONE**

Chairman: Mary Gospodarowicz, Umberto Tisei  
14.00-14.35 Molecular pathology of B cell lymphoma  
Riccardo Dalla Favera  
14.35-15.10 Drug development for lymphoma  
Owen O'Connor  
Chairman: Andrea Vironcini, Mauro G. Trovò  
15.10-15.45 Drug development for breast cancer  
Luca Gianni  
15.45-16.20 High-gated radiotherapy for cancer  
Pietro Mardi  
16.20-16.45 Highlights in surgical oncology  
Jonathan Irish

**CRO AVIANO**  
1984 2009

CRO Aviano  
11 Febbraio 2009

Pordenone Fiere  
Sala Convegni  
Viale Trieste, 1  
33170 Pordenone (PN)

**DIREZIONE SCIENTIFICA**  
Dr. Paolo De Paoli  
Centro di Riferimento Oncologico  
Roberto Nardone, Tumori - ONCO  
Via Franco Galati, 2 - 33081 Aviano (PN)  
Tel. 0432/999201-1-118  
E-mail: onco@cro.it  
www.cro.it

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**  
Cristiana Francis Cambiale - Alice Marchionni  
The Office  
Via S. Nicola 14 - 33121 Trieste  
Tel. 040/399201-1-118  
E-mail: onco@cro.it  
www.cro.it




**Harald Zur Hausen,  
Premio Nobel 2008  
per la Medicina**

L'11 febbraio 2009, presso la Fiera di Pordenone, si è svolto il convegno "Highlights in oncology - Recenti acquisizioni in Oncologia", un importante evento scientifico durante il quale sono stati presentati i più recenti risultati e le nuove strategie in campo oncologico.

Hanno partecipato, in qualità di relatori, i più importanti studiosi mondiali in campo oncologico ciascuno dei quali ha illustrato le novità e ha descritto gli approfondimenti nel proprio campo specifico di competenza.

Alcuni di questi studiosi già da anni collaborano a protocolli di ricerca e su aspetti clinici con colleghi ricercatori del CRO. La giornata di elevato livello scientifico ha avuto il suo apice nella main lecture tenuta dal Prof. Harald Zur Hausen che è stato insignito del premio nobel per la medicina nel 2008. La sua presenza a questo convegno è particolarmente significativa perché ha parlato delle relazioni tra virus (in particolare il papillomavirus) e tumori, uno dei campi di ricerca che caratterizza maggiormente il nostro Istituto.



*Il CRO incontra i giovani. Scambio di visioni e con-fusione di stimoli.* È questo il titolo dell'iniziativa, all'interno delle celebrazioni dei 25 anni di attività dell'Istituto, svoltasi il 28 febbraio 2009 al Teatro Verdi di Pordenone, con la quale il CRO di Aviano ha voluto proporsi e aprirsi ai giovani della provincia di Pordenone in una veste e in una funzione nuova. L'evento ha sottolineato un'attenzione particolare verso i giovani prossimi a una scelta professionale e di vita, proponendo un'occasione per fare: INFORMAZIONE, far

conoscere le attività peculiari di un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di tipo oncologico; ORIENTAMENTO, presentare e offrire informazioni sulle diverse professioni che vengono esercitate all'interno della struttura sanitaria e le possibilità di lavoro e sbocco professionale che offrono; SENSIBILIZZAZIONE, mettere a disposizione dei giovani l'esperienza dell'Istituto per offrire strumenti per una scelta consapevole degli stili di vita orientati al benessere e alla salute; sensibilizzare i giovani sul valore della solidarietà e della condivisione emotiva tra pari all'interno di percorsi di cura privilegiati e specifici offerti dall'istituto. Nell'ottica di una maggior compartecipazione del pubblico alla conferenza dibattito, è stata prevista un'attività interattiva che ha visto la partecipazione l'impareggiabile duo comico pordenonese dei "PAPU" e la presentazione e proposta di testi (relazioni, poesie, quesiti, componimenti), filmati, musiche, poster, spot.

All'evento, patrocinato dal Comune di Pordenone, hanno aderito: il Provveditorato agli Studi di Pordenone, alcuni Istituti Superiori, l'Ascom di Pordenone.

*Ospedale  
San Zenone*

*Centro  
di  
Riferimento  
Oncologico*

*Incontrarsi  
e non solo per ricordare*

16 maggio 2009  
presso il CRO di Aviano

**CRO AVIANO**  
1984 2009



Sabato 16 maggio 2009 si è svolto al CRO di Aviano l'evento "Incontrarsi e non solo per ricordare", una iniziativa molto particolare nell'ambito delle manifestazioni scientifiche e culturali organizzate per festeggiare la ricorrenza del 25° anniversario di attività dall'apertura dell'Istituto. Per l'occasione sono stati invitati tutti coloro che hanno lavorato all'Ospedale S. Zenone di Aviano e al CRO. Il Direttore Generale, Dr. Giovanni Del Ben, che ha dato l'avvio alla giornata, ha ripercorso il cammino dei medici dell'Oncologia dell'Ospedale di Pordenone che, nel 1984, si sono trasferiti nella nuova struttura di Aviano, completata dopo 10 anni di lavori, ed hanno incontrato il personale del San Zenone anch'esso confluito al CRO.

## EVENTI SIGNIFICATIVI ALL'INTERNO DEI DIPARTIMENTI

---

### *DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MEDICA*

Nel corso del 2009 nel Dipartimento di Oncologia Medica sono stati organizzati:

- 15 gennaio: **Riunione del GECAT**. Alla riunione sono stati presenti ricercatori provenienti da Londra, Madrid, Parigi, Colonia, Nizza, Barcellona, Roma, Milano, Brescia e da New York per discutere su studi comuni a livello europeo sui tumori in HIV, che sono la prima causa di morte oggi nei pazienti con infezione da HIV/AIDS. Sono stati proposti nuovi studi per valutare i fattori prognostici nel linfoma di Hodgkin; il ruolo della PET nei linfomi; le differenze che esistono tra i tumori ematologici che compaiono nei pazienti con infezione da HIV/AIDS nei confronti della popolazione generale; il problema del trapianto di midollo nel mieloma e nei linfomi; i nuovi studi sul linfoma di Burkitt; l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con linfoma da parte del trapianto di midollo.
- 16 gennaio: **Tumori in HIV – IX riunione nazionale**. Hanno partecipato relatori italiani provenienti da Lione, Roma, Milano, Modena, Trieste, Novara, Brescia, Padova, Udine, Napoli, Firenze, Verona. Durante il convegno si è parlato dei nuovi dati epidemiologici dell'AIDS in Italia, delle nuove terapie dell'HIV/AIDS dei linfomi in HIV, del sarcoma di Kaposi, dei trapianti di fegato e di midollo in HIV. La lettura magistrale sul tema "Sarcoma di Kaposi: una malattia guaribile?", è stata tenuta dalla Dr.ssa Emanuela Vaccher, responsabile del progetto HIV/AIDS dell'Istituto.
- 11 settembre: **Il trattamento del paziente con carcinoma renale**. La nuova frontiera della terapia medica dei tumori, basata sull'uso di molecole 'intelligenti' che, a differenza della chemioterapia, intervengono selettivamente sulle cellule tumorali e sui meccanismi che ne favoriscono lo sviluppo, ha drasticamente rivoluzionato lo scenario del trattamento delle principali forme neoplastiche. Particolarmente importante è apparso il contributo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare in alcune rare forme tumorali. Recentemente, però, con l'introduzione di altri due nuovi farmaci sono arrivati i primi risultati positivi per un prolungamento sia del periodo libero da malattia che della sopravvivenza generale. Appare così promettente la possibilità di usare i nuovi farmaci in maniera combinata o sequenziale, sfruttando i loro differenti meccanismi d'azione specie quando il loro profilo di tossicità risulti accettabile e poco invalidante per la qualità di vita dei pazienti.
- 2 ottobre: **La terapia personalizzata nel NSCLC: un approccio multidisciplinare**. Questo evento, organizzato con l'Anatomia Patologica del nostro Istituto, è stato incentrato sulla terapia personalizzata del tumore polmonare non a piccole cellule, al fine di migliorarne l'outcome clinico, e ridurre i costi sia di tossicità per i pazienti che di spesa per il sistema sanitario nazionale. Per meglio identificare quali pazienti possono beneficiare di uno specifico trattamento, diventa pertanto indispensabile una stretta collaborazione fra oncologo ed anatomo-patologo e la sola distinzione dicotomica in carcinoma polmonare non-a piccole cellule e carcinoma polmonare a piccole cellule è ormai desueta e non consona ai progressi terapeutici. Lo scopo di questo incontro è stato di fornire nozioni teoriche, ma soprattutto di pratica clinica volte ad ottimizzare l'iter diagnostico-terapeutico destinato ai pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. Obiettivo ulteriore è stato il raggiungimento di un consenso generale sull'effettiva necessità di collaborazione di più figure specialistiche, condizione indispensabile per poter personalizzare il trattamento medico in una patologia eterogenea quale il tumore del polmone.

### *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 e i risultati ottenuti nel 2009, 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 anatomo-patologica: studio morfologico del carcinoma mammario e sua classificazione

molecolare a fini prognostici e di individualizzazione del trattamento.

- Diagnostica strumentale del carcinoma mammario: studio radiologico della neoplasia primitiva, localizzazione del linfonodo sentinella, valutazione dell'estensione della malattia metastatica, valutazione della risposta al trattamento. Diagnostica di II livello dello Screening mammografico regionale.
- Terapia locale del carcinoma mammario: studio del linfonodo sentinella, radioterapia intraoperatoria, studi sulla capacità di stimolo proliferativo dei liquidi di drenaggio ascellare anche in relazione alla radioterapia intraoperatoria.
- 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 (lapatinib, sunitinib, bevacizumab, TDM-1), 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 2009 al Dipartimento Senologico per l'organizzazione del Focus sul Carcinoma Mammario – VII Edizione, tenutosi poi a Pordenone nel Gennaio 2010.

## ***DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA CHIRURGICA***

### **S.O.C. di Chirurgia Oncologica Generale**

Nel corso del 2009 il progetto di ricerca che analizza il profilo fosfoproteomico in biopsie di metastasi epatiche da carcinomi del colon-retto pre-trattamento chemioterapico neoadiuvante per l'identificazione di fattori molecolari associati alla risposta al trattamento e all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici, iniziato a fine 2008, ha ricevuto un notevole impulso per l'adesione della Fondazione Istituto Nazionale Tumori di Milano. Lo studio di microdissezioni laser dei campioni biotipici inizierà nel prossimo mese di ottobre e si prevede di avere i risultati preliminari alla fine della primavera prossima.

In primavera è iniziato un nuovo studio multicentrico rivolto ai pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico localmente avanzato (T3-4 e/o N+, M0). Esso prevede una Chemioterapia e successiva Chemio-Radioterapia in fase neo-adiuvante, seguita dall'intervento chirurgico di resezione gastrica con linfadenectomia regionale D2 ed eventuale Radioterapia intraoperatoria (IORT). Scopo dello studio è valutare l'impatto delle terapie neoadiuvanti sulla riduzione della malattia locale, la ripresa di malattia in addome e la sopravvivenza a lungo termine.

Nell'ottica di proporre al paziente affetto da Early Gastric Cancer a prognosi favorevole un trattamento chirurgico "personalizzato" con resezione gastrica e linfadenectomia limitata, sono stati effettuati alcuni casi di ricerca del linfonodo sentinella. La messa a punto della tecnica è il primo passo per la proposta di un prossimo programma di studio multicentrico.

### **S.O.C. di Chirurgia Oncologica Ginecologica**

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 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 ecc.. In casi selezionati dopo chirurgia con residuo zero si associa anche un trattamento endoperitoneale mediante chemioipertermia.



Si eseguono regolarmente:

- 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.

### **S.O.C. di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**

La S.O.C. di Gastroenterologia nel corso del 2009 ha continuato l'attività di secondo livello nello screening regionale del colon-retto e ha continuato l'attività di Centro InterRegionale di riferimento per la Poliposi Familiare Adenomatosa, Sindrome di Gardner, sindrome di Peutz-Jeghers ed il Centro Regionale per i tumori in celiachia.

L'utilizzo dell'enteroscopia con videocapsula e dell'enteroscopia singolo pallone ha completato l'approccio diagnostico e di terapia endoscopica alle lesioni preneoplastiche e neoplastiche del piccolo intestino.

È stata incrementata l'attività di ecoendoscopia sia con strumento radiale che lineare che con minisonde ecoendoscopiche nella stadiazione delle neoplasie del tratto gastroenterico

La S.O.C. ha collaborato attivamente alla realizzazione di Corsi di formazione ECM sia per specialisti in Gastroenterologia e in Oncologia in particolare sull'utilizzo dell'ecoendoscopia che per Medici di Medicina Generale.

## ***DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA RADIOTERAPICA E DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI***

La diagnosi e la cura dei tumori, declinate attraverso l'impiego di apparecchiature che utilizzano radiazioni ionizzanti, costituiscono la mission del Dipartimento di Oncologia Radioterapica e Diagnostica per Immagini.

Il Dipartimento si contraddistingue per la dotazione di macchine di ultima generazione che consentono di erogare ai pazienti oncologici prestazioni diagnostiche e terapeutiche di avanguardia, altamente affidabili, sicure.

La produzione scientifica è orientata all'applicazione clinica di tecniche innovative e di protocolli che esplorano nuove opzioni e nuovi modelli di diagnosi e cura.

Il personale del Dipartimento collabora con approccio multidisciplinare con gli altri Dipartimenti dell'Istituto e fa del lavoro di squadra il metodo con cui quotidianamente si prende cura dell'individuo malato.

## ***DIPARTIMENTO DEI LABORATORI DIAGNOSTICI E PER LE TERAPIE CELLULARI***

Nel corso del 2009 il Dipartimento ha contribuito ,con le sue strutture operative, allo sviluppo della Biobanca del CRO, il cui obiettivo è la raccolta e conservazione di campioni biologici, come sangue e tessuti indispensabili per la ricerca biomedica.

Diverse unità operative del dipartimento hanno contribuito allo sviluppo e consolidamento dell'attività di trapianti di cellule staminali emopoietiche autologhe in diverse patologie oncologiche.

- Formazione e aggiornamento continuo del personale: sono stati organizzati sia all'interno dell'Istituto che con il Dipartimento Trasfusionale di area vasta corsi di aggiornamento per tecnici di laboratorio su

diversi aspetti gestionali e di diagnostica di routine ed innovativa dei laboratori del Dipartimento.

- Il personale del Dipartimento ha attivamente partecipato alle diverse fasi del processo certificativi EN ISO 9001-2000 che si è concluso positivamente il 18/09/2009. Ha inoltre partecipato al complesso iter della certificazione JACIE per le terapie cellulari con cellule staminali.
- Il Dipartimento ha svolto una importante attività di ricerca in campo oncologico, ematologico e di biologia vascolare. Ha organizzato un importante workshop nazionale in oncoematologia.
- Continua la collaborazione del Dipartimento con diverse imprese del territorio e con la Facoltà di Ingegneria dell'Università di Udine per la progettazione e messa a punto di strumentazioni e metodologie innovative a scopo diagnostico.

### ***DIPARTIMENTO PER L'ATTIVITÀ CLINICO SPECIALISTICA E DI SUPPORTO***

Il Dipartimento per l'Attività Clinico-Specialistica e di Supporto è costituito da Strutture accomunate dalla centralità in tutte le attività clinico-assistenziali e in buona parte di quelle di ricerca del CRO e dalla fondamentale partecipazione ai trattamenti di supporto del paziente oncologico. Nel 2009 è stato protagonista nella pianificazione strategica e nelle scelte operative su grossi temi come l'attività di sala operatoria, la terapia del dolore, le cure palliative, la psiconcologia, le problematiche cardiologiche associate alla CT, la distribuzione dei farmaci ai pazienti dimessi e l'uso dei nuovi farmaci biologici. Ha inoltre favorito il confronto/dibattito tra figure professionali con particolare vocazione per i trattamenti di supporto.

In particolare, nella **S.O.C. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva**, con l'acquisizione di apparecchiature di ultima generazione (BIS, PICCO, Care Station GE, ECO Site-Rite) sono stati implementati la qualità del monitoraggio dello stato di narcosi, i rilievi dei parametri emodinamici, le modalità di assistenza respiratoria e la sicurezza nella creazione degli accessi venosi centrali. Assieme alla S.O.C. di Cardiologia è stato pianificato e realizzato un sistema di monitoraggio mediante telemetria, con due stanze attrezzate al terzo piano (Oncologia Medica) collegate con i monitors della Terapia Intensiva al quinto piano. La telemetria consentirà di sottoporre in sicurezza a chemioterapia potenzialmente cardiotossica i pazienti nel reparto di degenza. I vantaggi dell'impiego dei telemetri sono rappresentati, inoltre, dalla migliore compliance del paziente verso il trattamento, dall'eliminazione dei ritardi nell'inizio della CT (prima legati alla disponibilità di camere libere in Terapia Intensiva) e da un più congruo utilizzo delle camere della Terapia Intensiva. Sono proseguiti in Terapia Intensiva gli studi clinico-sperimentali, mediante l'impiego di isotopi stabili, sulla sintesi di glutatione e sui markers plasmatici del sistema redox (TBARS) in condizioni di euglicemia e di iperglicemia nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore associata a RT-intraoperatoria. I risultati degli studi, che hanno destato grande interesse al Convegno in Vienna della Società Europea di Nutrizione Artificiale e Metabolismo, saranno oggetto di prossima pubblicazione su *J Clin Endocrinol Metab* nel 2010.

La **S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative**, in sintonia con il progetto voluto dall'Agenzia Regionale della Sanità, ha avuto un ruolo centrale nell'attivazione dell'assistenza domiciliare di Cure Palliative in Area Vasta. Il Responsabile della S.O.S.D. ha partecipato ad incontri preliminari con le Direzioni Sanitarie di ASS6 e AOSMA e con i Responsabili dell'Hospice di S.Vito al Tagliamento, della Via di Natale e del Day-Hospice del Policlinico S.Giorgio. Dopo l'accordo interaziendale nel mese di ottobre 2009, a novembre l'assistenza domiciliare è stata avviata. Alla S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure palliative del CRO è stata affidata la consulenza specialistica per tutta l'area del Distretto Ovest della ASS6, che ha comportato prestazioni domiciliari specialistiche di terapia del dolore, cure palliative, nutrizione artificiale e interventi della psicologa appartenente alla S.O.S.D.. Tutti gli interventi sono stati coordinati con i responsabili medici ed infermieristici del Distretto Ovest e con i medici di medicina generale dei pazienti. Hanno partecipato agli interventi specialistici i medici della S.O.C. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, che hanno garantito la necessaria continuità e tempestività degli accessi domiciliari.

La **S.O.C. di Cardiologia** nel 2009 ha trasferito la sua attività al piano terra, in locali più ampi completamente ristrutturati. Ha avuto parte attiva nello sviluppo delle fasi propedeutiche per l'avvio del progetto regionale PACS, ed ha implementato specifici data base per lo studio della tossicità cardiologica dei nuovi farmaci. Con il suo inserimento nel Dipartimento cardiologico di area vasta collabora all'attività di diagnostica e cura dei pazienti locali, offrendo prestazioni che consentono di ridurre le liste di attesa in armonia con le direttive dell'Agenzia Regionale della Sanità. È proseguita, soprattutto in convegni cardiologici (Barcellona, Napoli, S.Daniele del Friuli, Pordenone), l'attività divulgativa sulle problematiche specifiche di cardio-oncologia.

La **S.O.C. di Farmacia** ha riorganizzato e implementato il database “Clinical Trials” per la gestione dei farmaci sperimentali utilizzati nelle ricerche cliniche all’interno del CRO e per l’Azienda Ospedaliera di Pordenone. In coordinamento con ARS ha messo a disposizione il proprio know-how informatico-organizzativo all’AOSMdm di Ud al fine di promuovere la standardizzazione della produzione oncologica regionale. È cresciuta la distribuzione diretta dei farmaci ai pazienti in dimissione (1° ciclo di terapia) e ai pazienti esterni (duplice via di distribuzione o farmaci ad alto costo) inclusi negli elenchi SIASA. La distribuzione su richiesta dello specialista di analgesici oppioidi e di altri farmaci ha consentito una più agevole gestione dei pazienti seguiti a domicilio per cure palliative e terapia del dolore. Ha proseguito con successo la sua attività il Centro di Informazione sul Farmaco per l’Area Vasta-CIFAV, che fornisce informazioni sui farmaci sia ad utenti esterni (pazienti-cittadini) che agli operatori del CRO.

Nel 2009 la **S.O.S.D. di Psicologia Oncologica** si è caratterizzata per alcune attività di carattere conoscitivo e clinico-applicative innovative che proseguiranno nel 2010. La valutazione del distress di tutti i pazienti degenti a ogni loro ingresso in Istituto, si pone il duplice obiettivo di far entrare le emozioni nel processo di cura – sensibilizzando pazienti e operatori sanitari – e di far conoscere ai pazienti l’opportunità di usufruire di un supporto psicologico. Oltre alla valenza conoscitiva e di ricerca – dimensionamento del distress all’interno dell’istituto e confronto con dati di prevalenza nazionali e internazionali – questa attività ha una valenza clinica giacché la valutazione è seguita da una restituzione del risultato all’interno di un colloquio di aiuto, rivelatosi efficace nella riduzione del distress lieve e apprezzato da pazienti e operatori. All’interno del Progetto di Ricerca “Rehabilitation Models for Cancer Survivors” finanziato dal Ministero della Salute, la S.O.S.D. di Psicologia Oncologica contribuisce allo studio della cancer survivorship attraverso la valutazione di dimensioni emotive, sociali, cognitive, la creazione/validazione di specifici questionari e la redazione di materiale informativo dedicato agli Utenti che vivono questa condizione. La valutazione e riabilitazione neuropsicologica di pazienti adulti e pediatrici con tumore cerebrale, sottoposti a trattamento radioterapico, si pone come attività conoscitiva da un lato – la somministrazione di test validati sulle funzioni cognitive permettono di valutare il danno cognitivo e gli eventuali progressi post-trattamento neuropsicologico – e clinica, dall’altro, fornendo interventi riabilitativi al paziente e suggerimenti al caregiver.

## ***DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MOLECOLARE E DI RICERCA TRASLAZIONALE***

Nel corso del 2009, è stata compiuta la prima fase del processo riorganizzativo del **Dipartimento di Oncologia Molecolare e Traslazionale** con l’aggregazione funzionale della SOC Epidemiologia e Biostatistica e con la nomina del nuovo direttore di Dipartimento. Attraverso questa prima fase, le Direzioni strategiche dell’IRCCS CRO di Aviano hanno inteso dare inizio ad una revisione della mission e dei processi produttivi di tale dipartimento, ponendo particolare attenzione alle attività di ricerca traslazionale. In vista del nuovo atto aziendale, le S.O.C. del dipartimento hanno proceduto, nel corso del 2009, ad una valutazione della propria attività di ricerca traslazionale e ad una riflessione organizzativa tesa a migliorare i processi produttivi nell’ottica degli obiettivi istituzionali. Di seguito vengono segnalate alcune attività qualificanti svolte nel corso del 2009 all’interno del Dipartimento di Oncologia molecolare e ricerca traslazionale che si inseriscono in tale percorso.

Studi condotti dalla **S.O.C. Oncologia Sperimentale 1** hanno consentito di approfondire la genetica dei tumori della mammella a propensione ereditaria e di far luce sul ruolo di BRCA1 nella risposta biologica ad agenti chemioterapici di tipo DNA cross-linkers, evidenziando per la prima volta il ruolo della senescenza prematura in questa risposta alle terapie. Sempre in tema di attività dipartimentali altamente specializzate i cui prodotti possono essere tempestivamente usati dal sistema sanitario nazionale va sottolineato che la S.O.C. Oncologia Sperimentale 1 costituisce riferimento per la diagnosi genetica del rischio di tumori ereditari e per la diagnosi genetico-molecolare di resistenza/sensibilità a target therapy. Per quanto riguarda il primo aspetto, nel corso del 2009 sono stati effettuati 202 test genetici, di cui 89 per accertare forme tumorali ereditarie di mammella/ovaio e 123 per forme tumorali ereditarie del colon-retto. Per quanto riguarda la diagnosi di sensibilità/resistenza a target therapy, l’attività diagnostica ha riguardato soggetti affetti da tumori del polmone eligibili per il trattamento con inibitori di EGFR e soggetti affetti da GIST eligibili per il trattamento con inibitori di KIT/PDGFR. Nel complesso sono stati caratterizzati 85 tumori per mutazioni a carico di EGFR, KIT, PDGFRA, K-RAS e B-RAF. È importante sottolineare che si tratta di analisi genetiche complesse, che comportano l’analisi di divesi geni e regioni ampie del genoma (fino a 15.000 nt/caso) e che necessitano di strumentazioni sofisticate e personale appositamente preparato.

Alla luce del rinnovato interesse per la ricerca traslazionale a livello istituzionale, la **S.O.C. Oncologia Sperimentale 2** ha proceduto a potenziare le attività di ricerca che dal laboratorio si possano tradurre in attività a valenza clinica. Pertanto, oltre a proseguire nello studio sui meccanismi che condizionano favorevolmente gli effetti della radioterapia intraoperatoria nel carcinoma della mammella (ampliando la casistica ed approfondendo l'analisi del microambiente tumorale), e gli studi sulla composizione del microambiente del linfoma di Hodgkin, si è dato avvio ad un approccio sistemico allo studio dei carcinomi dell'ovaio. In quest'ottica, si è partecipato alla iniziativa dell'AIRC 5xmille coordinando un progetto nazionale multidisciplinare coinvolgendo numerose strutture del CRO e rafforzando i rapporti collaborativi su tale tematica con unità esterne.

La **S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica** è, da anni, attivamente impegnata nella ricerca traslazionale legata al farmaco. Anche nel corso edl 2009 ha svolto attività mirata alla personalizzazione della terapia farmacologica in base a specificità costitutive del patrimonio genetico sia dei pazienti che della malattia neoplastica. A tal fine, sono state sviluppate strategie di terapie sul paziente (studi di fase Ib) con farmaci oncologici tradizionali impiegati nel paziente in un'ottica innovativa, basata sui biomarcatori individuati dai ricercatori della SOC FSC. Un'importante attività di ricerca ha riguardato anche lo sviluppo di terapie mirate a bersagli molecolari della cellula neoplastica mediante la combinazione di approcci farmacologici ed immunitari.

La **S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica**, aggregata funzionalmente al dipartimento nel settembre 2009, ha contribuito a rafforzare il carattere territoriale dell'IRCCS CRO di Aviano attraverso la pubblicazione di due volumi sull'epidemiologia dei tumori in Friuli Venezia Giulia. Il primo, riguardante i risultati di dieci anni di registrazione del cancro in regione, è un'indagine condotta attraverso il registro tumori regionale la cui direzione è affidata a tale S.O.C. dell'IRCCS CRO. Nel volume sono stati descritti i principali aspetti epidemiologici delle varie malattie neoplastiche, illustrando in modo particolare quelle più frequenti. Tale pubblicazione può essere consultata on line nel sito del CRO (Atlante dei tumori in Friuli Venezia Giulia: 1995-2005).

Attraverso una seconda pubblicazione a carattere divulgativo, sono state riassunte le conoscenze sui fattori di rischio per le malattie neoplastiche più diffuse in regione. Con un linguaggio semplice, la pubblicazione offre a tutti l'opportunità di prestare maggiore attenzione alla proprio salute con atteggiamenti ispirati alla prevenzione primaria e secondaria dei tumori. Tale opuscolo è disponibile a richiesta presso la S.O.C. Epidemiologia del CRO (0434/659354). Entrambe queste pubblicazioni sono state oggetto di numerosi incontri divulgativi con la popolazione, e sono state presentate alla stampa e alle televisioni locali.

Da segnalare, tra le attività a valenza dipartimentale, il grande impegno profuso nel 2009 dal dipartimento, in collaborazione con la direzione scientifica, per la formazione dei giovani ricercatori più promettenti che intendono perseguire una carriera nella ricerca biomedica. Ad alcuni di loro è stato possibile offrire la possibilità di trascorrere periodi di formazione in istituti esteri di alta rilevanza scientifica, quali l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul cancro di Lione.



ATTIVITÀ DELLA  
DIREZIONE SCIENTIFICA

## ATTIVITÀ GENERALE

**Direttore Scientifico: Dr. Paolo De Paoli**



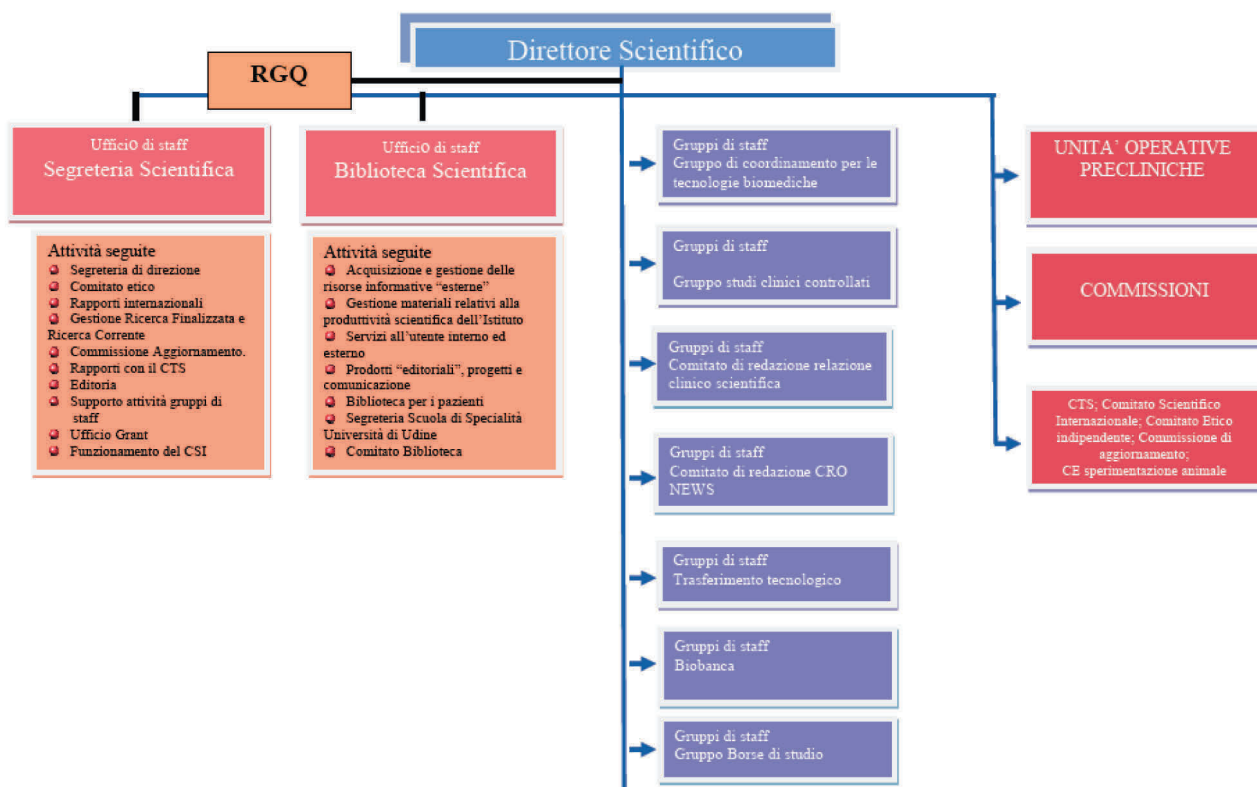
tel.: 0434 659282  
e-mail: dirscienti@cro.it

### 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





## CERTIFICAZIONE UNI EN ISO 9001:2008

Il 10 dicembre 2009 la Direzione Scientifica del CRO di Aviano è stata certificata UNI EN ISO 9001:2008 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 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.



# Codice Fiscale CRO Aviano 00623340932

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

**“LA SCELTA DI DESTINAZIONE DELL’OTTO PER MILLE DELL’IRPEF E DEL CINQUE PER MILLE DELL’IRPEF NON SONO IN ALCUN MODO ALTERNATIVE FRA LORO. PERTANTO POSSONO ESSERE ESPRESSE ENTRAMBE LE SCELTE”**

**MODELLO 730-1 redditi 2007**  
Scheda per la scelta della destinazione dell'8 per mille dell'IRPEF e del 5 per mille dell'IRPEF

ALLEGATO B  
Da consegnare unitamente alla dichiarazione Mod. 730/2008 al sostituto d'imposta, al C.A.F. o al professionista abilitato, utilizzando l'apposita busta chiusa contrassegnata sui lembi di chiusura.

**CONTRIBUENTE** CODICE FISCALE (000/gestore)

COGNOME (per le donne indicare il cognome da nubile) NOME

RESID. (in est)

**DATI ANAGRAFICI** DATA DI NASCITA (G/M/A) COMUNE (o Stato estero) DI NASCITA PROVINCIA (est)

LA SCELTA DELLA DESTINAZIONE DELL'OTTO PER MILLE DELL'IRPEF E QUELLA DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF NON SONO IN ALCUN MODO ALTERNATIVE FRA LORO. PERTANTO POSSONO ESSERE ESPRESSE ENTRAMBE LE SCELTE

**SCELTA PER LA DESTINAZIONE DELL'OTTO PER MILLE DELL'IRPEF** (in caso di scelta **FRIMARE** in UNO degli spazi sottostanti)

Stato	Chiesa cattolica	Unione Chiese cristiane avventiste del 7° giorno	Assemblee di Dio in Italia
Chiesa Valdesa o delle Chiese metodiste e valdesi	Chiesa Evangelica Luterana in Italia	Unione Comunità Cristiane Edoine	

In aggiunta a quanto indicato nell'informativa sul trattamento dei dati, contenuta nel paragrafo 3 delle istruzioni, si precisa che i dati personali del contribuente verranno utilizzati solo dall'Agenzia delle Entrate per attuare la scelta.

**AVVERTENZE** Per esprimere la scelta a favore di una delle sette istituzioni beneficiarie della quota dell'otto per mille dell'IRPEF, il contribuente deve apporre la propria firma nel riquadro corrispondente. La scelta deve essere fatta esclusivamente per una delle istituzioni beneficiarie.

La mancanza della firma in uno dei sette riquadri previsti costituisce scelta non espressa da parte del contribuente. In tal caso, la ripartizione della quota d'imposta non attribuita è stabilita in proporzione alle scelte espresse. La quota non attribuita spettando alle Assemblee di Dio in Italia e alla Chiesa Valdese Unione delle Chiese metodista e Valdesi, sono devolute alla gestione statale.

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

<p><b>Integrazioni delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale e delle associazioni e comitati riconosciute ai sensi dell'articolo 10, c. 1, lettera d) del D.lgs. n. 460/94 (1997) e delle fondazioni riconosciute di carattere culturale</b></p> <p>FRIMA</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale)</p>	<p><b>Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e dell'ambiente</b></p> <p>FRIMA</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale)</p>
<p><b>Finanziamento agli enti della ricerca sanitaria</b></p> <p>FRIMA</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale)</p>	<p><b>Integrazioni alle organizzazioni per il volontariato e per il riciclaggio e alle associazioni e comitati riconosciute ai sensi dell'articolo 10, c. 1, lettera d) del D.lgs. n. 460/94 (1997) e delle fondazioni riconosciute di carattere culturale</b></p> <p>FRIMA</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale)</p>

In aggiunta a quanto indicato nell'informativa sul trattamento dei dati, contenuta nel paragrafo 3 delle istruzioni, si precisa che i dati personali del contribuente verranno utilizzati solo dall'Agenzia delle Entrate per attuare la scelta.

**AVVERTENZE** Per esprimere la scelta a favore di una delle finalità destinarie della quota del cinque per mille dell'IRPEF, il contribuente deve apporre la propria firma nel riquadro corrispondente. Il contribuente ha inoltre la facoltà di indicare anche il codice fiscale di un soggetto beneficiario. La scelta deve essere fatta esclusivamente per una delle finalità beneficiarie.

**Codice Fiscale CRO Aviano:  
00623340932**

## COSA È STATO REALIZZATO FINORA CON LA QUOTA 5 PER MILLE?

I fondi erogati finora dallo Stato, relativi all'anno fiscale 2006 (redditi 2005), hanno permesso di realizzare importanti progetti di implementazione e sviluppo delle attività di ricerca corrente nell'ambito del CRO. Con questa somma è stato elaborato un Programma denominato **“LA RICERCA CURA”**, che prevede un progressivo ampliamento grazie alle quote che verranno rese disponibili grazie alle devoluzioni fiscali relative agli anni successivi. Tale programma si sviluppa in tre aree:

- Il progetto di sviluppo della ricerca traslazionale nell'ambito delle terapie cellulari: presenta come obiettivo scientifico il potenziamento dell'attività di trapianto delle cellule staminali, delle bioimmunoterapie dei tumori (in attesa di autorizzazione);
- Il Programma riservato ai giovani ricercatori e allo sviluppo di ricerche innovative: questo programma ha lo scopo di incrementare la presenza di giovani ricercatori particolarmente promettenti e di attrarre ricercatori con già comprovata esperienza in Istituti di prestigio internazionale, che possano espandere le potenzialità presenti in Istituto. Sono già stati attivati circa una decina di contratti per giovani ed è in atto la procedura di selezione di ricercatori provenienti da Istituti Internazionali;

- Le Core Facilities interdisciplinari a sostegno della ricerca traslazionale: le Core Facilities sono le “risorse condivise” cioè quelle risorse (umane, apparecchiature di alta tecnologia, ecc.) che permettono, se centralizzate, di aumentare la qualità delle prestazioni con un risparmio di energie e risorse. In questo modo si eliminano le duplicazioni, si ottimizzano le risorse e si riducono i costi, ottenendo così il massimo risultato con la minima spesa. L’obiettivo di questo programma è quindi la creazione ed il potenziamento di infrastrutture centralizzate (BioBanca, Clinical Trial Office, Technology Transfer Office, ecc.) allo scopo di aumentare la produttività scientifica, l’eccellenza della ricerca e delle prestazioni sanitarie, la creazione di spin-off e brevetti, ecc.

## FINANZIAMENTI OTTENUTI PER PROGETTI DI RICERCA FINALIZZATA

<b>1) Contributi pubblici italiani</b>	2007	2008	2009
- Ministero della Salute (Ric.corrente)	6.242.439	5.949.123	4.594.068
- Ricerca Finalizzata (bilanciamento)	2.921.189	1.922.753	2.893.433
<b>2) Contributi pubblici stranieri</b>			
- CEE	270.000	0	0
<b>3) Altre attività produttive</b>			
- Sperimentazioni	<b>393.775</b>	<b>243.954</b>	<b>467.956</b>

Fonte: Conti economici e atti deliberativi di accettazione e introito

### FINANZIAMENTO RICERCA CORRENTE

Anno 2007		<b>6.242.439</b>
Quota integrativa finalizzata alle linee di ricerca 2007 - erogata nel 2008 [vedi ricerca finalizzata]	328.770	
Anno 2008		<b>5.949.123</b>
Anno 2009		<b>4.594.068</b>

### FINANZIAMENTI ACCETTATI DAL CRO - ANNI 2007 -2008 - 2009, SUDDIVISI PER SOGGETTO EROGATORE

Ente erogatore	2007	2008	2009
Quota integrativa finalizzata alle linee di RC 2007	0	328.770	0
5 per mille (**)	0	3.409.597	3.408.449
AIL	26.870	31.394	31.394
AIRC	425.557	394.500	509.500
CEE	270.000	0	0
Fondazione-Altro (1)	46.000	57.000	255.000

FSN	1.614.000	110.000	0
ISS	2.052.248	50.000	159.670
LILT	75.000	0	30.000
Oblazioni	358.336	420.383	419.790
Altri Enti (1)	20.000		89.120
Regione	20.000	221.052	313.100
Sperimentazione/ Studi Osservazionali (2)	179.893	238.548	28.566
<b>Totale complessivo</b>	<b>5.069.911</b>	<b>5.263.252</b>	5.157.478

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

(1) Fondazione CRUP, Fondazione per la Vita, Fondazione Beneficentia Stiftung, ecc.

(2) L'importo fatturato è considerato in relazione all'anno di adozione della delibera della Sperimentazione.

## 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-Canadese per l'Interscambio Accademico per la Ricerca sul Cancro (vedi apposita sezione).
- Finanziamento di progetti di ricerca. Nel 2009 sono stati finanziati i seguenti progetti di ricerca:

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

## PRODUZIONE SCIENTIFICA DELL'ULTIMO TRIENNIO

Linea	2007			2008			2009		
	N	IF grezzo	IF norm	N	IF grezzo	IF norm	N	IF grezzo	IF norm
1	31	117,669	132,50	36	172,828	144.20	22	70.827	73.50
2	47	183,599	214,60	35	203,502	137.50	49	188.430	174.30
3	19	126,013	99,10	22	108,936	94.60	24	141.359	137.20
4	72	262,973	231,50	88	326,005	208.80	79	399.959	255.50

	2007			2008			2009		
Linea	N	IF grezzo	IF norm	N	IF grezzo	IF norm	N	IF grezzo	IF norm
5	20	82,343	73,60	30	134,951	89.10	26	156.514	67.30
<b>Totale</b>	<b>189</b>	<b>772,597</b>	<b>751,30</b>	<b>201</b>	<b>946,225</b>	<b>674.20</b>	<b>200</b>	<b>957.089</b>	<b>707.80</b>

## **RISULTATI RILEVANTI DELLA RICERCA CORRENTE NELL'ANNO 2009**

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

Gli studi condotti dalla Linea 1 hanno consentito di:

far luce sul ruolo di BRCA1 nella risposta biologica ad agenti chemoterapici di tipo DNA cross-linkers, evidenziando per la prima volta il ruolo della senescenza prematura in questa risposta. Inoltre la partecipazione a studi internazionali cooperativi (CIMBA) ha consentito di approfondire la genetica dei tumori della mammella a propensione ereditaria

- Santarosa M., Del Col L., Tonin E., Caragnano A., Viel A., Maestro R. Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1- defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers. *Molecular Cancer Therapeutics* 2009, 8(4): 844-854; Antoniou A. C and other members of the CIMBA Consortium Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2009, 18 (22): 4442- 4456; Osorio and other members of the CIMBA consortium Evaluation of a candidate breast cancer associated SNP in ERCC4 as a risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/BRCA2 (CIMBA). *Br J Cancer*. 2009 Dec 15;101(12):2048-54.

chiarire il meccanismo d'azione di un nuovo inibitore del proteasoma che mostra la potenzialità di revertire la resistenza cellulare all'apoptosi

- Fontanini A., Foti C., Potu H., Crivellato E., Maestro R., Bernardi P., Demarchi F., Brancolini C. The isopeptidase inhibitor G5 triggers a caspase-independent necrotic death in cells resistant to apoptosis: A comparative study with the proteasome inhibitor bortezomib. *J Biol Chem* 2009, Vol.284 (13): 8369-8381)

identificare una nuova classe di microRNA coinvolti nella patogenesi dei tumori cerebrali neuroectodermici

- Li M, Lee KF, Lu Y, Clarke I, Shih D, Eberhart C, Collins VP, Van Meter T, Picard D, Zhou L, Boutros PC, Modena P, Liang ML, Scherer SW, Bouffet E, Rutka JT, Pomeroy SL, Lau CC, Taylor MD, Gajjar A, Dirks PB, Hawkins CE, Huang A. Frequent amplification of a chr19q13.41 microRNA polycistron in aggressive primitive neuroectodermal brain tumors. *Cancer Cell*. 2009 Dec 8;16(6):533-46.

approfondire la genetica dei sarcomi

- (De Camargo V.P., Van de Rijn M., Maestro R., de Alava E., Pilotti S., von Mehren M., Madoz-Gurpide J., Pedeutour F., Maki R. G., Rutkowski P., Thomas D.M. Other targetable sarcomas. *Semin Oncol* 2009, 36 (4):358-371)

caratterizzare un caso di mosaicismo somatico in un soggetto affetto da sindrome di Lynch

- (Pastrello C., Fornasarig M., Pin E., Berto E., Pivetta B., Viel A. Somatic Mosaicism in a patient with Lynch syndrome. *American Journal of Medical Genetics A* 2009, 149A (2): 212-215 )

Le Dr.sse **Berton e Belletti** e il Dr. **Baldassarre** e collaboratori hanno dimostrato che l'assenza di p27, una proteina che è spesso molto ridotta in molti tumori a perognosi infausta, risulta in una morfologia cellulare di tipo ameboide e rende le cellule trasformate in grado di muoversi e colonizzare siti a distanza se iniettate in vivo. Questi risultati dimostrano che il controllo della proliferazione e della motilità sono due funzioni ben distinte di questa molecola.

- The tumor suppressor functions of p27kip1 include the control of mesenchymal/amoeboid transition. Berton S, Belletti B, Wolf K, Canzonieri V, Lovat F, Vecchione A, Colombatti A, Friedl P, Baldassarre G. *Mol Cell Biol.* 29, 5031-5045, 2009.

Le Dr.sse **Danussi e Spessotto** e collaboratori proseguono gli studi sull'interazione dei vasi linfatici con le cellule tumorali ed in particolare tumori mammari. In questo caso studiando gli effetti di un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene Tn, un carboidrato presente sul 90% dei tumori, si è visto che in vitro viene inibita l'adesione delle cellule tumorali all'endotelio dei vasi linfatici e che l'anticorpo marcato con sostanze fluorescenti riconosce le cellule tumorali in vivo.

- A newly generated functional antibody identifies Tn antigen as a novel determinant in cancer cell-lymphatic endothelium interaction. Danussi C, Coslovi A, Campa C, Mucignat MT, Spessotto P, Uggeri F, Paoletti S, Colombatti A. *Glycobiology* 19, 1056-1067, 2009

**Stefania Berton, Gustavo Baldassarre** e collaboratori,, utilizzando un sistema in vitro di cellule trasformate p27 negative hanno dimostrato che l'assenza di p27 è sempre legata ad un fenotipo più aggressivo. Le cellule p27 negative assumono, quando cresciute in sistemi di crescita tridimensionali che corrispondono alla situazione che si verifica in vivo nei tumori, una morfologia rotondeggiante. Questa morfologia permette alle cellule una maggiore mobilità e la capacità di metastatizzare a distanza come evidenziato in topi immunodepressi trapiantati. Reintroducendo diversi mutanti di p27 nelle cellule Berton e collaboratori hanno dimostrato formalmente che le due funzioni di p27, il controllo della crescita cellulare e la capacità di fungere da tumor suppressor, rappresentano due funzioni ben distinte di questa importante molecola e che la plasticità cellulare è controllata dalla parte C-terminale della molecola stessa.

- The tumor suppressor functions of p27kip1 include the control of mesenchymal/amoeboid transition. Berton S, Belletti B, Wolf K, Canzonieri V, Lovat F, Vecchione A, Colombatti A, Friedl P, Baldassarre G. *Mol Cell Biol.* 29:5031-5045, 2009.

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

**Serraino D, Zucchetto A.** et al, hanno stimato, su base di popolazione, la sopravvivenza di tutte le persone diagnosticate con AIDS in Italia tra il 1999 ed il 2006. La ricerca, oltre ad aggiornare studi precedenti risalenti al 1998, ha inteso identificare i principali fattori prognostici sulla sopravvivenza dei casi di AIDS dopo l'introduzione delle terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART). Tra 9662 casi, 3111 erano deceduti, con tassi di sopravvivenza pari ad 80.6% ad 1 anno, 75.2% a 2 anni e 66.4% a 5 anni dalla diagnosi di AIDS. I linfomi non-Hodgkin sono risultati le patologie associate al più alto rischio di morte. I risultati di questo studio epidemiologico hanno documentato un incremento di circa tre anni nella sopravvivenza dei casi di AIDS rispetto al periodo pre-HAART, ed il persistere di un forte effetto negativo dei linfomi non-Hodgkin.

- Serraino D, Zucchetto A, Suligoj B, Bruzzone S, Camoni L, Boros S, De Paoli A, Dal Maso L, Franceschi S, Rezza G. Survival after AIDS diagnosis in Italy, 1999-2006: a population-based study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Sep 1;52(1):99-105.

**Polesel J, Zucchetto A, Dal Maso L** e colleghi hanno condotto uno studio caso-controllo multicentrico sul ruolo dell'obesità e del diabete nel rischio di carcinoma epatocellulare. I risultati dello studio hanno evidenziato in modo originale un aumento di rischio di carcinoma epatocellulare di circa 2 volte per le persone obese e di circa 4 volte per le persone con diabete mellito, associazioni risultate significative in modo indipendente dalla storia di infezione con i virus HCV e/o HVB. In aggiunta a fattori di rischio ben noti, quindi, questi risultati suggeriscono che anche fattori nutrizionali e metabolici vanno tenuti in considerazione per la prevenzione dell'epatocarcinoma.

- Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Maso LD, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 20:353-357, 2009.

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

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

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

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

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

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

<b>LINEA 3</b>	<b>Neoplasie ematologiche. (Responsabili: U. Tirelli, M. Spina)</b>
----------------	---

Nel corso del 2009 nell'ambito della linea 3 sono stati condotti diversi studi che hanno permesso una migliore integrazione tra clinica e ricerca di base.

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

Inoltre abbiamo proseguito gli studi atti a valutare tramite la caratterizzazione delle immunoglobuline clonotipiche con lo scopo di identificare epitomi condivisi da poter utilizzare come target di terapie innovative



quali i vaccini. Abbiamo inoltre aumentato le conoscenze di base per quanto riguarda la patogenesi di alcuni sottotipi di linfoma quali il linfoma mantellare e dei rapporti tra l'infezione da EBV e linfomi nei pazienti anziani. Dal punto di vista clinico è proseguita la collaborazione nell'ambito dell'Intergruppo Italiano Linfomi con i maggiori centri italiani di ematologia e sono stati sviluppati e portati avanti diversi protocolli terapeutici prospettici con particolare riguardo ai pazienti anziani.

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

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

In questo studio dell'intergruppo italiano di studio sulla leucemia linfatica cronica (LLC), **Riccardo Bomben** e coll. hanno analizzato le caratteristiche molecolari del "B cell receptor" di una coorte estremamente numerosa di casi di LLC (quasi 1500). Il risultato interessante di questo studio è stata la possibilità di identificare una percentuale discreta di casi di LLC (stimabili attorno al 20% dell'intera casistica) caratterizzati dall'espressione di un "B cell receptor" stereotipato, cioè assai simile se non identico nella composizione delle varie parti (catena pesante, catena leggera e nell'ambito delle catene, regioni variabili ed ipervariabili) che nell'insieme si assemblano per formare la catena immunoglobulinica. L'espressione di specifici "stereotipi" veniva ad essere associato con un comportamento clinico particolare (più o meno aggressivo) della LLC la cui componente neoplastica esprimeva il "B cell receptor" stereotipato in questione. Lo studio è sia propedeutico alla identificazione di "target" terapeutici per la LLC, sia interessante perché apre al ruolo di specifici, ancorché non identificati, antigeni nella patogenesi della LLC.

- Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Maffei R, Laurenti L, Rossi D, Del Principe MI, Zucchetto A, Bertoni F, Rossi FM, Bulian P, Cattarossi I, Ilariucci F, Sozzi E, Spina V, Zucca E, Degan M, Lauria F, Del Poeta G, Efremov DG, Marasca R, Gaidano G, Gattei V. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicentre study. *Br J Haematol.* 2009 Feb;144(4):492-506. Epub 2008 Nov 19.

Questo studio di **Antonella Zucchetto** e coll. si inserisce nel filone di interesse del gruppo di studio della Onco-Ematologia Clinico-Sperimentale che ha identificato (Gattei et al, *Blood*, 2008) la molecola di superficie a funzione integrinica CD49d come indicatore di prognosi negativa in leucemia linfatica cronica (LLC). In questo studio, viene descritto ed identificato un "network" microambientale chemochinico operativo in casi di LLC la cui componente neoplastica esprime ad elevato livello le molecole CD38 e CD49d e che coinvolge il "recruitment" a livello delle sedi midollari della malattia di macrofagi i quali, tramite la produzione di citochine (es. TNF-alfa) sono responsabili di una attivazione dell'espressione di VCAM-1 sulla componente endoteliale e stromale del midollo. Le interazioni CD49d/VCAM-1, a loro volta, trasmettono specifici segnali di sopravvivenza alle cellule neoplastiche stesse. Il circuito microambientale descritto per la prima volta dallo studio di Antonella Zucchetto e coll. appare importante anche perché apre la possibilità dell'utilizzo a scopo terapeutico in LLC di anticorpi monoclonali specifici contro la molecola CD49d.

- Zucchetto A, Benedetti D, Tripodo C, Bomben R, Dal Bo M, Marconi D, Bossi F, Lorenzon D, Degan M, Rossi FM, Rossi D, Bulian P, Franco V, Del Poeta G, Deaglio S, Gaidano G, Tedesco F, Malavasi F, Gattei V. CD38/CD31, the CCL3 and CCL4 chemokines, and CD49d/vascular cell adhesion molecule-1 are interchained by sequential events sustaining chronic lymphocytic leukemia cell survival. *Cancer Res.* 2009 May 1;69(9):4001-9. Epub 2009 Apr 21.

**Donatella Aldinucci** e collaboratori hanno approfondito ulteriormente la linea di ricerca che riguarda le relazioni multiple tra microambiente, fattori di crescita e loro recettori e crescita tumorale nel linfoma di Hodgkin. In questo lavoro si chiarisce il ruolo di un'altra via di attivazione, interleuchina 7 ed il suo recettore, delle cellule di Reed-Sternberg, le rare cellule tumorali del linfoma di Hodgkin. Questa via favorisce la crescita e il mantenimento della complessità cellulare nel microambiente di questo linfoma. L'asse segnalatorio IL-7/IL-7R rappresenta anche un cofattore per l'espansione delle cellule T-reg e per la produzione di IL-6, una citochi-

na associata con un “outcome” sfavorevole nei pazienti con HD.

- Functional coexpression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma. Cattaruzza L, Gloghini A, Olivo K, Di Francia R, Lorenzon D, De Filippi R, Carbone A, Colombatti A, Pinto A, Aldinucci D. Int J Cancer. 2009 Sep 1;125(5):1092-101.

Altri lavori significativi sono:

- Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abbruzzese L, Ferremi P, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. Highdose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. Blood. 2009 13;:1306-1313.
- De Re V, Simula MP, Pavan A, Garziera M, Marin D, Dolcetti R, de Vita S, ansonno D, Geremia S, Toffoli G. Characterization of antibodies directed against the immunoglobulin light kappa chain variable chain region (VK) of hepatitis C virus-related type-II mixed cryoglobulinemia and B-cell proliferations. Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1173:152-60.

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

Nel corso del 2009 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 2009 è indicativa dell'ampia attività svolta nel contesto della linea 4, sia per la sua consistenza numerica (numero di pubblicazioni = **79**) e qualitativa (I.F. complessivo = punti **399,959**) che per il contributo di tutte le componenti precliniche e cliniche coinvolte, a testimonianza di un impegno scientifico sempre più generalizzato.

Di seguito viene riportata una selezione, con un breve commento, delle pubblicazioni 2009 pertinenti alle aree di attività in cui è organizzata la Linea 4.

- De Re V., Cannizzaro R., Canzonieri V., Cecchin E., Caggiari L., De Mattia E., Pratesi C., De Paoli P. e Toffoli G.: MTHFR polymorphisms in gastric cancer and in first-degree relatives of patients with gastric cancer. Tumor Biology 2009, Epub Dec 18.

In questo studio De Re et al, nell'ambito della di ricerca di markers biologici che identifichino profili di rischio per lo sviluppo di carcinoma gastrico, hanno posto l'attenzione su due mutazioni comuni del gene metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), 677 CT e 1298 AC, la cui forma omozigotica è stata recentemente implicata ad un aumentato rischio di sviluppare la malattia. Sono stati analizzati per queste mutazioni 57 soggetti con carcinoma gastrico, 37 soggetti con familiarità di primo grado e 454 donatori come gruppo di controllo. I nostri dati evidenziano un rischio aumentato di tumore associato alla presenza della mutazione 677TT (OR 2.37), con una leggera differenza nella distribuzione osservata nei due sessi. Non si sono osservate associazioni fra polimorfismo genico del MTHFR e la presenza di infezione da H. pylori.

- Puppa G., Ueno H., Kayahara M., Capelli P., Canzonieri V., Colombari R., Maisonneuve P., Pelosi G.: Tumor deposits are encountered in advanced colorectal cancer and other adenocarcinomas: an expanded classification with implications for colorectal cancer staging system including a unifying concept of in-transit metastases. Mod Pathol. 2009, 22(3): 410-5.

Questo studio dimostra che nei carcinomi coloretali le localizzazioni neoplastiche in tessuto fibroadiposo periviscerale, non correlabili secondo la classificazione TNM a metastasi linfonodali, per le caratteristiche morfologiche (margini non rotondi e netti, vicinanza con strutture vasculo-nervose) sono da considerare come fattore prognostico sfavorevole e potrebbero essere intesi come metastasi a distanza. Si tratta di un concetto che in parte è stato recepito dalla nuova classificazione TNM dei carcinomi del colon retto laddove si considerano tali depositi come “invasione vascolare neoplastica”. In relazione al loro significato biologico-prognostico, vi sono quindi elementi di valutazione promettenti per proporre tali reperti come categoria M nella stadiazione TNM.



- De Cicco M., Matovic M., Balestreri L., Steffan A., Pacenzia R., Malafrente M., Fantin D., Bertuzzi C.A., Fabiani F., Morassut S., Bidoli E., Veronesi A.: Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter (CVC)-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann. Oncol* 2009, 20(12): 1936-42.

In questo studio randomizzato, De Cicco ed altri hanno valutato efficacia e sicurezza della profilassi precoce (pre-CVC) e a breve termine (8gg post-CVC) con acenocumarolo o dalteparina nella prevenzione del tromboembolismo venoso in 450 pazienti oncologici sottoposti a CVC per chemioterapia. Lo studio prevedeva esame venografico a 8, 30 e 90gg dopo CVC per valutare timing e frequenza della trombosi (occlusiva e non-occlusiva) correlata a CVC (CVCrT) e l'evoluzione nel tempo della CVCrT non-occlusiva. I risultati dello studio evidenziano che, nel paziente con cancro, la frequenza della CVCrT, prevalentemente non-occlusiva, è superiore a quella riportata in letteratura. I primi giorni dopo il cateterismo sono a maggior rischio di CVCrT. La profilassi precoce e a breve termine è efficace nel ridurre la CVCrT non-occlusiva rilevata con venografia, e la acenocumarina è più efficace della dalteparina. Questo studio non chiarisce se la bassa frequenza di trombosi sintomatiche e l'alta frequenza di quelle asintomatiche e non occlusive possa giustificare una profilassi antitrombotica in tutti i pazienti con cancro che richiedono un CVC per CT. È possibile che i pazienti con specifici fattori di rischio trombotico siano a più elevato rischio di CVCrT sintomatica, e questo potrebbe renderli i principali candidati per la profilassi.

- Annunziata M.A., Muzzatti B., Altoè G.: A contribution to the validation of the Needs Evaluation Questionnaire (NEQ): a study in the Italian context *Psycho-oncology* 2009, 18: 549-553.

Con questo studio, gli Autori hanno contribuito alla ridefinizione fattoriale del Needs Evaluation Questionnaire (NEQ). Sono stati arruolati 600 pazienti oncologici consecutivi, degenti presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, in fase diagnostica (entro un mese dalla diagnosi) e in fase terapeutica (da 3 a 6 mesi dalla diagnosi). Per la valutazione della validità fattoriale del NEQ, il campione totale di 542 partecipanti è stato diviso, in maniera casuale, in due sottocampioni di 281 e 261 soggetti, sui quali, in tre step consecutivi, sono state condotte le analisi statistiche - analisi fattoriale esplorativa (EFA) e confirmatoria (CFA). Lo studio ha definito una struttura fattoriale del NEQ in cinque fattori (rispetto ai quattro precedentemente individuati) che descrivono i principali bisogni dei pazienti ospedalizzati: 1. Bisogni informativi; 2. Bisogni di assistenza e cura; 3. Bisogni relazionali; 4. Bisogni di supporto psicoemozionale; 5. Bisogni materiali. Rispetto al modello iniziale, questa struttura dimensionale può essere adottata sia in una prospettiva qualitativa che quantitativa e sembra essere più funzionale, quindi, sia alla pratica clinica sia alla ricerca.

- Pignata S., Scambia G., Savarese A., Breda E., Sorio R., Pisano C., Lorusso D., Cognetti F., Vernaglia Lombardi A., Gebbia V., Scollo P., Morabito A., Signoriello G., Perrone F.: Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology-Basel* 2009, 76 (1): 49-54.

Lo studio riportato nella pubblicazione è il più ampio prodotto in Italia sulla terapia primaria del carcinoma epiteliale ovarico avanzato (820 pazienti) ed è stato oggetto di comunicazione orale all'ASCO 2009. Il CRO ha contribuito con 50 pazienti. Lo studio si proponeva di paragonare la terapia standard (la doppietta Carboplatino-Paclitaxel trisettimanale per 6 cicli) ad uno schema in cui il Paclitaxel veniva sostituito dalla Doxorubicina liposomiale pegilata. Il confronto avveniva in termini di efficacia e tollerabilità. La nuova combinazione ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile allo standard e un diverso profilo tossicologico (lieve incremento della tossicità ematologica e netta riduzione delle neuropatie e dell'alopecia). Essa si pone quindi come possibile alternativa alla terapia standard specie in pazienti selezionate. MITO-2 rappresenta inoltre un importante data base clinico prospettico da correlare con l'espressione di specifici biomarker (studio complementare supportato dall'AIRC).

- Thuerlimann B., Price K. N., Gelber R. D., Holmberg S. B., Crivellari D., Colleoni M., Collins J., Forbes J. F., Castiglione-Gertsch M., Coates A. S., Goldhirsch A., [as member of International Breast Cancer Group (IBCSG)], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S.: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer

Study Group Trial 11-93. Breast Cancer Res Tr 2009, 113 (1): 137-144.

In questo lavoro Crivellari et al hanno paragonato l'efficacia del trattamento adiuvante chemioormonale con quella del solo trattamento ormonale in due studi IBCSG condotti in pazienti postmenopausali con carcinoma mammario operato, malattia ormonosensibile e linfonodi positivi. A un follow-up mediano di 13 anni, la chemioterapia ha ridotto il rischio di un evento del 19% ( $p=0.02$ ) rispetto al solo trattamento ormonale. Nelle pazienti con un solo linfonodo positivo e in quelle con un alto livello di espressione recettoriale l'impatto della chemioterapia è stato modesto.

- Vaidya J.S., Baldassarre G., Massarut S.: Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes. Int J Radiat Oncol 2009, 74 (3): 976-977.

In questa lettera Massarut et al hanno sottolineato l'importanza della Radioterapia Intraoperatoria nel controllo locale del carcinoma mammario. Sono stati evidenziati alcuni modelli matematici e biologici che possono parzialmente giustificare la bassa percentuale di recidive locali quando il Targit (Targeted Intraoperative Radiotherapy) è stato utilizzato come boost (1,52% attuariale a 5 anni). In particolare sono stati descritti esperimenti che hanno dimostrato come il Targit sia in grado di modificare il microambiente tumorale rendendolo meno favorente la recidiva locale inibendo l'effetto stimolatorio del processo cicatriziale conseguente all'intervento chirurgico. Ulteriori sperimentazioni sono in corso al CRO per identificare a livello cellulare e molecolare le alterazioni indotte dall'intervento chirurgico sul microambiente e di valutarne l'impatto sull'outcome locale e a distanza.

- Pierobon M, Calvert V, Belluco C, Garaci E, Deng J, Lise M, Nitti D, Smammano, E, De Marchi F, Liotta L, Petricoin E. Multiplexed cell signaling analysis of metastatic and nonmetastatic colorectal cancer reveals COX2-EGFR signalling activation as a potential prognostic pathway biomarker. Clin Colorectal Cancer. 2009, 8 (2):110-7.

In questo studio mediante approccio di analisi fosfoproteomica su cellule neoplastiche ottenute mediante microdissezione laser da tumori primitivi del colon-retto è stato possibile dimostrare che specifiche proteinchinasi implicate nelle vie di trasmissione del segnale di EGFR e COX2 erano differenzialmente espresse nei tumori che si presentavano con metastasi epatiche al momento della diagnosi rispetto ai tumori senza metastasi iniziali e con successivo follow-up negativo.

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

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

mori umani, un campo di ricerca emergente in cui il nostro Istituto ha dato contributi importanti, specialmente in merito alle infezioni da Chlamydiae. Oltre alla definizione dei meccanismi patogenetici, gli studi previsti si propongono anche l'obiettivo concreto di sviluppare nuove strategie diagnostiche e terapeutiche. Alcuni dei risultati ottenuti finora sono stati trasferiti con successo nella pratica clinica.

## COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE

---

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

I compiti del Comitato sono:

- supporto alla Direzione Scientifica per la produzione e l'implementazione della Ricerca Corrente e dei programmi di Ricerca Finalizzata;
- valutazione della attività di ricerca del CRO ed espressione di un parere sulle strategie complessive di miglioramento della stessa;
- effettuazione periodica di una site visit in cui discutere con i responsabili delle ricerche i risultati ottenuti e la progettualità futura; al termine delle site visit viene prodotta una valutazione scritta di quanto rilevato, con commenti/suggerimenti e quanto altro ritenuto necessario per migliorare il livello scientifico;
- realizzazione di accordi e programmi di ricerca con istituzioni eccellenti nei temi della ricerca più attraenti, a più rapido sviluppo o con maggior ricaduta clinica.

Il Comitato si è insediato il 9-10 febbraio 2009 e ha prodotto il report che segue.

### Relazione della visita del 9-10 febbraio 2009

**Commento generale.** Si ritiene che la formulazione di un piano strategico per i prossimi anni debba essere sinceramente encomiata poiché riflette un autentico sforzo di definizione delle priorità e di miglioramento degli obiettivi delle ricerche. Ne è conseguito un miglioramento dei meccanismi di supporto della ricerca traslazionale, così come dello sviluppo di una gestione clinica centralizzata.

Tuttavia, il piano strategico necessita di essere ancora affinato. Si rende perciò assolutamente necessaria una ulteriore identificazione chiara delle priorità, dato che sia la ricerca clinica che quella di base non possono coprire tutte le aree dell'oncologia. La ricerca traslazionale è ancor quella sperimentale. Le infrastrutture dedicate alla ricerca hanno bisogno di ulteriore sviluppo poiché è stato fatto poco per sviluppare nuove tecnologie per il supporto del lavoro in laboratorio e dei protocolli clinici. Infine, il numero di nuove iniziative, ovvero la creazione di infrastrutture per studi clinici di fase 1, terapia genica e produzione GMP, sembra vagamente irrealistico. Si tratta di aree estremamente competitive e solo poche istituzioni italiane sono in grado di portarle avanti. Un forte impegno in queste aree potrebbe risultare a scapito di altre aree di tradizionale forza del CRO (p.es. neoplasie linfoidi, neoplasie dell'anziano, carcinoma gastrico), che si percepisce essere trattate in maniera sub-ottimale a causa di problemi politici e/o mancanza di visione da parte di alcuni dei clinici coinvolti. Inoltre, sembra che il CRO sia avvantaggiato nei progetti di ricerca regionali grazie al suo accesso a moderne tecnologie di radioterapia quali il tomografo. Tuttavia, il piano strategico non prevede la ricerca in radioterapia oncologica, sia nell'area dello sviluppo tecnologico, che nell'uso di tecnologie avanzate negli studi clinici.

Sulla base di questi commenti di carattere generale, si raccomanda quanto segue:

- Ottenere una chiara definizione del numero di casi per tipo di tumore che vengono visti annualmente al CRO come punto critico verso l'identificazione di programmi prioritari che possano alimentare l'intero piano di ricerca.
- Rafforzare ulteriormente risorse condivise a supporto della ricerca di base.
- Stimolare la ricerca traslazionale e la ricerca clinica nei programmi prioritari collegando ricerca di base e ricerca clinica.
- Ridurre l'isolamento e migliorare la visibilità dell'Istituto assumendo un ruolo di leadership nella ricerca

clinica attraverso il coinvolgimento di altre istituzioni.

- Sfruttare le aree di forza uniche (p.es. radioterapia e radiodiagnostica) per sviluppare studi clinici originali.

## 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 76 progetti, sono elencate di seguito:

<b>LINEA 1</b>	<b>Trasformazione e progressione neoplastica. Dalla definizione dei meccanismi molecolari e cellulari all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.</b> <i>(Responsabili: Colombatti A., Maestro R.)</i>
PROGETTI	Apoptosi e senescenza cellulare nei processi di trasformazione neoplastica <i>(Responsabile: Piccinin S.)</i>
	Genetica tumorale somatica ed oncogenomica funzionale <i>(Responsabile: Modena P.)</i>
	Isolamento e caratterizzazione di Cancer Initiating Cells <i>(Responsabile: Santarosa M.)</i>
	Tumori ereditari: nuovi marcatori molecolari a significato diagnostico e prognostico <i>(Responsabile: Viel A.)</i>
	Meccanismi di controllo della crescita cellulare: dagli studi in vitro ai modelli animali <i>(Responsabile: Baldassarre G.)</i>
	Valutazione preclinica di nuove molecole ad attività antitumorale e del meccanismo di azione di farmaci coinvolti nel cross-talk cellula tumorale-Mesenchymal Stem Cell <i>(Responsabile: Aldinucci D.)</i>
	Linfangiogenesi e disseminazione tumorale per via linfatica <i>(Responsabile: Spessotto P.)</i>
	Ruolo di componenti del microambiente nell'angiogenesi tumorale <i>(Responsabile: Mongiat M.)</i>
	Le vie di segnalazione intracellulari nel controllo della motilità, invasione e metastatizzazione <i>(Responsabile: Belletti B.)</i>
	Generazione di modelli murini transgenici <i>(Responsabile: Doliana R.)</i>
	Meccanismi di risposta e resistenza a inibitori di molecole coinvolte nella trasduzione del segnale: il GIST quale modello di approcci di tipo molecolare mirato <i>(Responsabile: Gasparotto D.)</i>
	La transizione epitelio-mesenchimale e molecolare correlate quali target terapeutici <i>(Responsabile: Maestro R.)</i>
	Epigenetica dei tumori solidi: identificazione di nuovi marcatori prognostici e target immunoterapeutici <i>(Responsabile: Sigalotti L.)</i>
	Caratterizzazione del potenziale immunomodulante di nuovi farmaci epigenetici per il trattamento combinato delle neoplasie solide <i>(Responsabile: Coral S.)</i>
	From bench to bedside e viceversa <i>(Responsabile: Baldassarre G.)</i>
<b>LINEA 2</b>	<b>Epidemiologia e prevenzione dei tumori.</b> <i>(Responsabile: Serraino D., Talamini R.)</i>
PROGETTI	Studi di epidemiologia analitica sulla relazione tra stili di vita, esposizioni ambientali, suscettibilità genetica e insorgenza di malattie neoplastiche <i>(Responsabili: Talamini R.)</i>
	Identificazione di pazienti con tumori ereditari e valutazione del rischio genetico di cancro <i>(Responsabile: Viel A.)</i>

	Tumori associati ad agenti infettivi in gruppi di popolazioni immunocompetenti e in persone sottoposte a trapianto d'organo ( <i>Responsabile: Serraino D.</i> )
	Impatto degli stili di vita sulla sopravvivenza delle persone con tumore: studio longitudinale nel Nord Italia ( <i>Responsabile: Dal Maso L.</i> )
	Studi di epidemiologia clinica e valutativa ( <i>Responsabile: Talamini R.</i> )
<b>LINEA 3</b>	<b>Neoplasie ematologiche. (<i>Responsabili: U. Tirelli, M. Spina</i>)</b>
PROGETTI	Progettualità su leucemia linfatica cronica (LLC) ( <i>Responsabile: Gattei V.</i> )
	Progettualità su linfomi associati a HIV ( <i>Responsabile: Carbone A.</i> )
	Progettualità su linfomi a fenotipo marginale (MZL) e linfomi associati ad autoimmunità ( <i>Responsabile: De Re V.</i> )
	Progettualità su linfoma di Hidgkin ( <i>Responsabile: Aldinucci D.</i> )
	Progettualità linfoma a fenotipo mantellare (MCL) ( <i>Responsabile: Dolcetti R.</i> )
	Protocolli clinici in pazienti difficili (linfomi in HIV e pazienti anziani) ( <i>Responsabile: Tirelli U.</i> )
	Linfomi nei pazienti anziani ( <i>Responsabile: Spina M.</i> )
	Valutazione della tossicità a medio e lungo termine nei pazienti guariti da linfoma sia HIV positivi che HIV negativi ( <i>Responsabile: Spina M.</i> )
	L'ospite anziano ( <i>Responsabile: Fratino L.</i> )
	La terapia ad alte dosi nell'ospite anziano ( <i>Responsabile: Rupolo M.</i> )
	Ospiti sieropositivi ( <i>Responsabile: Manuele R.</i> )
	La mobilitazione e raccolta di precursori emopoietici ( <i>Responsabile: Mazzucato M.</i> )
	Morfologia e fisiopatologia dello stroma midollare ( <i>Responsabile: Carbone A.</i> )
	Studio delle funzioni dello stroma ( <i>Responsabile: Aldinucci D.</i> )
	Matrice extracellulare, proteoglicani e cellule mesenchimali ( <i>Responsabile: Perris R.</i> )
	Il recupero ematologico e la ricostituzione immunitaria ( <i>Responsabile: Zanussi S.</i> )
Vaccinazione idioti pica ( <i>Responsabile: Dolcetti R.</i> )	
Biobanca ( <i>Responsabile: Steffan A.</i> )	
<b>LINEA 4</b>	<b>Diagnostica e terapia dei tumori solidi. (<i>Responsabile: A. Veronesi</i>)</b>
PROGETTI	Diagnostica innovativa nel carcinoma dello stomaco ( <i>Responsabile: Cannizzaro R.</i> )
	Diagnostica innovativa nei soggetti a rischio genetico di cancro coloretale ( <i>Responsabile: Fornasarig M.</i> )
	Diagnostica innovativa in Radiologia ( <i>Responsabile: Balestreri L.</i> )
	Medicina nucleare oncologica innovativa ( <i>Responsabile: Cimitan M.</i> )
	Diagnostica innovativa in Anatomia Patologica ( <i>Responsabile: Canzonieri V.</i> )
	Interplay tra recettori piastrinici e segnali di calcio intracitoplasmatici. Nuove possibilità terapeutiche? ( <i>Responsabile: Cozzi M.R.</i> )
	Nuovi marcatori nell'emostasi e nella patologia neoplastica ( <i>Responsabile: Steffan A.</i> )
	Utilità clinica della farmacologia nella terapia del carcinoma colo rettale ( <i>Responsabile: Toffoli G.</i> )



	Analisi dei profili di espressione fosfoproteomica per l'identificazione di possibili marcatori predittivi di risposta al trattamento <i>(Responsabile: Belluco C.)</i>
	Ricerca traslazionale nel trattamento del carcinoma del polmone con tomotherapy <i>(Responsabile: Trovò G.M.)</i>
	Utilizzo di parametri biologici nella personalizzazione dei trattamenti nelle diverse fasi terapeutiche del carcinoma dello stomaco e del colon <i>(Responsabile: Frustaci S.)</i>
	Utilizzo di parametri biologici nella personalizzazione dei trattamenti nelle diverse fasi terapeutiche del carcinoma polmonare non microcitoma <i>(Responsabile: Bearz A.)</i>
	Garanzia della dose erogata nel trattamento radioterapico <i>(Responsabile: Trovò G.M.)</i>
	Sviluppo e implementazione nei pazienti pediatrici delle tecnologie radioterapiche ad alta complessità (tomo terapia) e confronto con i trattamenti standard conformazionali erogati con Acceleratore Lineare <i>(Responsabile: Mascarin M.)</i>
	Impatto del rigoroso controllo della glicemia sulla sintesi di glutazione e sulla riduzione dello stress ossidativo dopo chirurgia oncologica maggiore <i>(Responsabile: De Cicco M.)</i>
	Valutazione dell'intervento psicologico nelle diverse fasi della malattia tumorale in pazienti con tumori solidi <i>(Responsabile: Annunziata M.A.)</i>
	L'informazione al paziente oncologico <i>(Responsabile: Truccolo I.)</i>
	Programma interdisciplinare di cure in oncologia geriatrica <i>(Responsabile: Fratino L.)</i>
	Prevenzione, diagnosi e trattamento delle conseguenze endocrino-riproduttive dei trattamenti oncologici <i>(Responsabile: Del Pup L.)</i>
	Implementazione e sviluppo dell'Area Giovani, area a carattere interdipartimentale, dedicata all'oncologia dell'adolescente e del giovane <i>(Responsabile: Mascarin M.)</i>
	Rilevanza clinico-prognostica dell'immunità antitumore spontanea in pazienti con carcinoma della mammella trattate con regimi di terapia neoadiuvante <i>(Responsabile: Dolcetti R.)</i>
	Utilizzo di parametri biologici nella personalizzazione dei trattamenti nelle diverse fasi terapeutiche del carcinoma mammario <i>(Responsabile: Veronesi A.)</i>
	Identificazione di marcatori o profili proteici predittivi di risposta mediante analisi fosfoproteomica nei pazienti affetti da carcinoma del retto trattati con radio chemioterapia pre-operatoria <i>(Responsabile: Belluco C.)</i>
	Valutazione prospettica della qualità di vita nei pazienti affetti da carcinoma del retto, sottoposti a radio chemioterapia pre-operatoria e chirurgia <i>(Responsabile: Zotti P.)</i>
	Correlazioni biologico-cliniche nell'ambito di studi clinici sul carcinoma ovarico <i>(Responsabile: Campagnutta E.)</i>
	Identificazione di profili fosfoproteomici associati alla risposta al trattamento chemioterapico delle metastasi epatiche da carcinoma colo rettale <i>(Responsabile: De Marchi F.)</i>
<b>LINEA 5</b>	<b>Tumori associati ad agenti infettivi. <i>(Responsabili: Dolcetti R. Vaccher E.)</i></b>
PROGETTI	Epidemiologia dei tumori associati ad agenti infettivi <i>(Responsabile: Dal Maso L.)</i>
	Prevenzione e diagnosi precoce <i>(Responsabile: Vaccher E.)</i>
	Caratterizzazione clinica e terapia dei tumori solidi associati a HIV <i>(Responsabile: Vaccher E.)</i>
	Farmacologia <i>(Responsabile: Toffoli G.)</i>
	Caratterizzazione biopatologica delle patologie linfoproliferative associate ad HIV <i>(Responsabile: Carbone A.)</i>
	Patogenesi dei linfomi associati a HIV <i>(Responsabile: Gattei V.)</i>
	Studio dei parametri virologici e immunologici in pazienti sieropositivi per HIV o per altri virus generalmente HIV-associati (HHV8) ed effetti delle terapie antiretrovirali e antitumorali <i>(Responsabile: Tedeschi R.)</i>

Neoplasie EBV-associate ( <i>Responsabile: Dolcetti R.</i> )
Neoplasie associate all'infezione da Chlamydiae ( <i>Responsabile: Dolcetti R.</i> )
Helicobacter pylori e tumori ( <i>Responsabile: Cannizzaro R.</i> )
Carcinomi squamosi dell'orofaringe, cavo orale HPV-associati, della popolazione generale ( <i>Responsabile: Vaccher E.</i> )

### **PROGETTI DI RICERCA FINALIZZATA FINANZIATI O IN ATTO NEL 2009**

<b>Anno</b>	<b>Progetto</b>	<b>Titolo</b>	<b>Responsabile capofila</b>
2005	5 per mille	quota del 5 per mille dell'imposta sul reddito delle persone fisiche da assegnare per la ricerca sanitaria	Direttore Scientifico
2009	AIL Pramaggiore	"Stato mutazionale dei geni delle immunoglobuline nella leucemia linfatica cronica"	Gattei
2007	AIRC	CDK inhibitors in the regulation of cell motility and invasion, through modulation of microtubules dynamics (III anno)	Baldassarre
2007	AIRC	Local and vascular motility and invasion: role of the extracellular EMILIN proteins and $\alpha$ integrin	Colombatti
2007	AIRC	Morbidity and mortality among cancer survivors and cancer-free in-patients: influence of lifestyle	Dal Maso
2007	AIRC	NHL and HCC in HCV+ patients: pathogenic mechanism and identification of target useful for therapeutic approaches	De Re
2007	AIRC	Mechanisms underlying apoptotic responses induced by retinoic acid and interferon- $\alpha$ in mantle cell lymphoma	Dolcetti
2007	AIRC	Oncogene-induced fail-safe programs: identification of the new modulators and potential therapeutic target	Maestro
2007	AIRC	HCV and HBV infections and cancer: a population-based cohort study in southern Italy	Serraino
2009	AIRC	CD49 in chronic lymphocytic leukemia: a prognostic marker with therapeutic potential	Gattei
2009	AIRC	Role of p27/stathmin interaction in tumour onset and progression	Baldassarre
2009	AIRC MFAG	The DNA "methylome" of human cutaneous melanoma: prognostic, clinical and immunotherapeutic implications	Sigalotti
2007	AIRC - anno 2007	Nuovi approcci per lo studio genetico e caratterizzazione molecolare del tumore epatocellulare	Toffoli
2007	AIRC - grant regionale	Head-Neck squamous cell carcinoma: innovative therapeutic strategies of organ preservation and molecular determinants of malignancy. A multidisciplinary study	Vaccher
2008	AIRC - Inter-Regional Pediatric Grant 2008	Comprehensive diagnosis and treatment for intracranial pediatric ependymoma	Modena
2009	AIRC - Inter-Regional Pediatric Grant 2008 5 anno	Comprehensive diagnosis and treatment for intracranial pediatric ependymoma	Modena
2008	AIRC I anno	Involvement of the extracellular proteins EMILIN1 and EMILIN2 in receptor mediated cell death	Colombatti
2008	AIRC I anno	Definition of YAP1-mediated oncogenic signalling	Modena

2008	AIRC II anno	Oncogene-induced fail-safe programs: identification of the new modulators and potential therapeutic targets	Maestro
2009	AIRC II anno	Involvement of the extracellular proteins EMILIN1 and EMILIN2 in receptor mediated cell death	Colombatti
2009	AIRC II anno	Definition of YAP1-mediated oncogenic signalling	Modena
2008	AIRC III anno	Mechanisms underlying apoptotic responses induced by retinoic acid and interferon- $\alpha$ in mantle cell lymphoma	Dolcetti
2008	AIRC III anno	HCV and HBV infections and cancer: a population-based cohort study in southern Italy	Serraino
2009	AIRC III anno	Oncogene-induced fail-safe programs: identification of the new modulators and potential therapeutic targets	Maestro
2008	AIRC MFAG	Screening history of invasive cervical cancer cases in Friuli Venezia Giulia	Zucchetto
2009	AIRC MFAG 2° anno	Screening history of invasive cervical cancer cases in Friuli Venezia Giulia	Zucchetto
2007	VI Programma Quadro - VITAL	VITAL - Development of optimized recombinant idiotypic vaccines for subset-specific immunotherapy of B cell lymphomas	Dolcetti
2009	AIFA	Sperimentazione clinica multicentrica no profit dal titolo "A randomized translation phase III study: optimization of the Folfiri schedule in combination with bevacizumab for therapy of metastatic colorectal cancer (MCC), based on the genetic polymorphism	Toffoli
2009	Beneficentia Stiftung	Immunologia ed invecchiamento	De Paoli P.
2007	Fondazione CRUP	Le cellule staminali tumorali: alla radice del cancro	Maestro
2009	Fondazione CRUP	Sviluppo di nuovi vaccini antitumore per la terapia dei linfomi	Dolcetti
2009	Fondazione CRUP	Tumori legati all'Human Herpesvirus 8	Tedeschi
2009	Fondazione CRUP	registro dei tumori ereditari del colon-retto	Fornasari
2009	Fondazione CRUP	Aggiornamento del sito web dell'Istituto finalizzato al miglioramento della comunicazione con i pazienti in tema di ricerca oncologica	Direttore Scientifico
2009	Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma	Pathways diversi coinvolti in tumori pediatrici dell'SNC: basi molecolari e studi applicative	Modena
2008	NATO	Special protein to counteract anthrax toxin lethality	Doliana
2009	The Harry J. Lloyd Charitable Trust	Prognostic relevance and prespective therapeutic implications of the DNA "Methylome" in human cutaneous melanoma"	Maio
2008	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
2009	Via di Natale	Identificazione di mediatori molecolari della transizione epitelio-mesenchimiale e della consistenza di stabilità nelle cellule tumorali della mammella	Santarosa
2009	Via di Natale	Studio dell'impatto degli stili di vita sulla sopravvivenza delle persone con tumore nel nord-est d'Italia ed in particolare nella regione FVG"	Talamini
2008	7OAF/3	Implementazione e ottimizzazione di protocolli di immunoterapia adottiva e vaccino-terapia per neoplasie EBV correlate	Dolcetti



2007	FSN	Progetto oncologico di medicina molecolare: i tumori femminili	Direttore Scientifico
2007	FSN 2006	Interventi riabilitativi in oncologia” (Medical and phycho-social rehabilitation program for long-term cancer survivors)	Tirelli
2007	FSN n. 79	Identificazione di nuovi target terapeutici nel trattamento delle malattie cerebrovascolari	Doliana
2007	FSN RO 9/07	Meccanismo d’azione ed efficacia di molecole biologiche e farmaci citotossici di ultima generazione e loro interazione	Piccinin
2007	FSN	Interventi riabilitativi in oncologia” (Medical and phycho-social rehabilitation program for long-term cancer survivors)	Annunziata
2008	ISS 28C5/3	Controllo delle infezioni nei soggetti deboli e immunocompromessi	Michieli
2007	ISS 526D/23	Immunological and clinical activity of DNA hipomethylating agents in human sarcomas	Maio
2007	ISS 527/B/2A/12	Analisi fosfoproteomica per l’identificazione di fattori molecolari predittivi di risposta al trattamento e di nuovi bersagli molecolari nei carcinomi della mammella, del colon-retto, dell’ovaio e del polmone”.	Direttore Scientifico
2007	ISS 527/B/3A/2	Ruolo delle fosfoproteine nella chemioresistenza delle cellule staminali tumorali di colon e retto con analisi comparativa immunofenotipica	Canzonieri
2009	ISS 527/B4/1	Metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto: dalla comprensione dei meccanismi molecolari al trattamento personalizzato	De Marchi
2007	ISS ACC1/WP3.1	Modelli interdisciplinari di intervento per la cura dei pazienti oncologici in età geriatrica	Tirelli
2007	ISS ACC1/WP4.3	Approccio socio-assistenziale alle problematiche del paziente oncologico anziano	Fratino
2007	ISS ACC1/WP4.4	Approccio socio assistenziale delle problematiche del paziente oncologico anziano	Annunziata
2007	ISS ACC1/WP4.4	Approccio socio assistenziale delle problematiche del paziente oncologico anziano	Tirelli
2007	ISS ACC1/WP5.7	Servizio Nazionale di informazione in Oncologia	Truccolo
2007	ISS ACC1/WP5.9	Servizio nazionale di Informazione in Oncologia	Annunziata
2007	ISS ACC10	Sviluppo di nuove terapie nei sarcomi muscolo scheletrici: immunoterapia e target di confronto	Perris
2007	ISS ACC2/R1.6	Rete nazionale delle biobanche per l’oncologia	Steffan
2007	ISS ACC2/R2.9	Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP er le bioterapie dei tumori	Maio
2007	ISS ACC2/R3.3	Rete nazionale “progetto start” stato dell’arte in oncologia	Tirelli
2007	ISS ACC2/R5.5	Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionale	Colombatti
2007	ISS ACC2/R6.10	Network nazionale italiano tumori eredo-familiari (in TEF): creazione di strumenti operativi condivisi per l’assistenza e la ricerca	Viel
2007	ISS ACC2/R7.6	Rete nazionale bioinformatica in oncologia (RNBBIO)	Gattei
2007	ISS ACC2/R8.5	Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali	Canzonieri

2007	ISS ACC4	Sviluppo di vaccini idiotipici per studi di fase I/II di immunoterapia "subset specifica" per pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule B	Dolcetti
2009	ISS Oncoproteomica	Oncoproteomica	Direttore Scientifico
2009	LILT	Sindrome metabolica, precancerosi e cancro colon rettale: aspetti preventivi, genetici, di chemio prevenzione alimentare e sociali" – Centro n. 6	Cannizzaro
2009	LILT	Sindrome metabolica, precancerosi e cancro colon rettale: aspetti preventivi, genetici, di chemio prevenzione alimentare e sociali" – Centro n. 6	Talamini
2009	LILT	Obesità e cancro in Italia: rischi relativi, impatto sulla salute pubblica e implicazioni e strategie di prevenzione	Dal Maso
2009	Oblazioni 2009	Oblazioni destinate da Privati per la Diagnosi Cura e Ricerca sul cancro	Direttore Scientifico
2008	Agenzia Regionale Sanità Udine	Attività di supporto per l'epidemiologia e la biostatistica dei tumori	Serraino
2009	Agenzia Regionale Sanità Udine	Osservatorio Epidemiologico Ambientale	Serraino
2009	Azienda Sanitaria Regionale Abruzzo	Valutazione degli esiti degli screening oncologici in aree italiane coperte da registro tumori	Serraino
2009	LR 25/2006 Regione FVG	"Avviso ai naviganti": strumenti e metodi per diffondere una cultura pratica della valutazione di qualità dell'informazione rivolta ai cittadini su temi di salute, nell'era di internet.	Truccolo
2008	LR 26/05	Istituzione di un network regionale per lo studio di malattie linfoproliferative: sviluppo di linee guida diagnostiche, validazione e miglioramento delle strategie immunoterapeutiche nella leucemia linfatica cronica a cellule B (LINFONET)	Gattei
2008	LR 26/05	Rete Regionale per la Ricerca e sviluppo di nuovi Agenti terapeutici antifettivi – R3A2	De Re
2008	LR 26/05	Creazione di un Centro di Mouse Phenotyping per lo studio delle malattie umane nel FVG	De Marco
2008	LR 26/05	Valutazione clinica e biologica della radioterapia intraoperatoria (IORT) sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario	Baldassarre
2008	LR 26/05	Nuove strategie nano tecnologiche antitumorali- NANOCANCER	Toffoli
2009	LR 26/05 2° anno	Creazione di un Centro di Mouse Phenotyping per lo studio delle malattie umane nel FVG	De Marco
2009	LR 26/05 2° anno	Valutazione clinica e biologica della radioterapia intraoperatoria (IORT) sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario	Baldassarre
2009	LR 26/05 2° anno	Linfonet	Gattei
2007	Regione Emilia Romagna	Studio delle abitudini di diagnosi precoce del tumore della cervice uterina in donna con HIV/AIDS	Dal Maso
2009	LR 25/2006 Regione FVG	AITT: un approccio integrato per l'identificazione e la validazione di bersagli molecolari nel trattamento e prevenzione dei tumori.	Piccinin

## 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

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

Componente del Nucleo di Valutazione: Dr. A. Steffan

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

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

### Soci Fondatori

Istituto Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari

Centro di Riferimento Oncologico, Aviano

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

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

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

### Principali finalità:

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

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

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

---

Referente per la Direzione Scientifica: Prof. A. Colombatti

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

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

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

La “mission” della CF 1 del CRO è duplice:

1) monitorare e personalizzare le terapie farmacologiche nel paziente oncologico mediante analisi farmacogenetiche/genomiche, farmacocinetiche e di Therapeutics Drug Monitoring. A seconda delle caratteristiche genetiche di ognuno la variabilità della risposta ai farmaci è tale per cui alcuni pazienti oncologici possono incorrere in tossicità molto gravi a seguito dei trattamenti. Identificarli preventivamente risulta molto utile per evitare o ridurre la tossicità senza pregiudicare l’efficacia dei trattamenti.

2) Identificare le differenze di espressione dei marker proteici espressi nei diversi tipi di tumori. Infatti, poiché la gran parte dei bersagli dei farmaci sono proteine, vi è un forte incentivo ad applicare la proteomica come un approccio complementare alla farmaco-genomica per identificare marcatori tumorali utili nella diagnostica e nella terapia.

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

### **Strumenti disponibili:**

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

### **Attività svolte nel 2009**

- 1) L’attività di bioanalitica della core facility ha riguardato l’applicazione dell’HPLC e spettrometro di massa LC-MS/MS per: i) è stato messo a punto un sistema quantitativo mediante LC-MS/MS per l’esame di un estrogeno ed il suo principale metabolita 17- dihydroexemestane (DhExe) nel plasma. Questo metodo è riproducibile ed utile per il monitoraggio farmacocinetico dell’esame di un estrogeno durante la terapia adiuvante nelle pazienti con tumore alla mammella (Corona et al. *J Mass Spectrom.* 2009 44:920-8); ii) il marker genetico UGT1A7\*3 è utile per differenziare i pazienti che necessitano di dosaggi diversi di farmaco perchè determina il rapporto di glucuronidazione (Cecchin et al., *J Clin Oncol.* 2009 20;27:2457-65).
- 2) Nel contesto delle attività di proteomica sono state effettuate analisi differenziali di proteoma tissutale su campioni di tessuto di carcinoma epatico primitivo dove sono state identificate mediante analisi elettroforetica ed analisi al MALDI-TOF 29 proteine differenzialmente espresse con 23 sotto-espresse e sei sovraespresse (Corona G, et al. *Int J Oncol.* In press); da campioni di intestino tenue normale che per la prima volta ha permesso di identificare proteine specifiche di questo tessuto (Simula MP, et al. *Proteome Sci.* 2009 19;7:10).

## CORE FACILITY “CITOFUORIMETRIA MULTIPARAMETRICA AVANZATA E CELL SORTING”

---

**Referente per la Direzione Scientifica: Dr. V. Gattei**

La Core Facility (CF) di citofluorimetria è stata formalmente istituita con la delibera n.122 del 28/05/09, localizzandola nei laboratori della S.O.C. di Onco-Ematologia Clinico-Sperimentale (SOECS) e individuandone il Responsabile nella Dr.ssa F.M.Rossi.

Il SOECS infatti già 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 tre citofluorimetri:

BD FACSCanto (2 laser/6 colori, marchio CE/IVD), utilizzato dal SOECS per attività di diagnostica e di ricerca;

BD FACSCalibur (2 laser/4 colori) utilizzato come strumento di back-up 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 entra a far 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 citometriche 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 FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer)
- 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 SOC 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 2009 l'utilizzo da parte di utilizzatori esterni al SOECS si è articolato nel modo seguente: 153 sessioni da parte dell'Oncologia Sperimentale 2, 18 dei Laboratori di Bioimmunoterapia, 2 della Patologia Oncologica, con l'assistenza da parte del personale SOECS nel 30% dei casi.

Nel corso dell'anno è stata perseguito il progetto di acquisizione di uno strumento Cell sorter/analizzatore avanzato, al momento non presente in Istituto e fondamentale per gran parte dei progetti di ricerca e per alcune analisi diagnostiche, e nel 2010 si ritiene di poter acquisire lo strumento. Le caratteristiche strumentali dovranno includere

- la possibilità di sorting ad alta velocità,
- l'allineamento fisso dell'ottica in modo da essere più “user-friendly”,
- la possibilità di sorting sterile, anche a 4 vie in provetta o a singola cell/well in piastra/vetrino,
- il management dell'aerosol per utilizzare anche campioni con carica virale,
- la capacità di analisi multiparametriche avanzate mediante l'eccitazione a 3 laser (Blu/488, Rosso/633, Near-UV/375), e la valutazione quindi fino a 15 parametri (9 fluorescenze implementabili e 2 parametri fisici)

- un software con possibilità di automazione, compatibile con altri software di analisi anche off-line
- il laser violetto/near-violet viene considerato importante per permettere l'identificazione e selezione di cellule con caratteristiche di "side-population" ("stem cells" anche tumorali).

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

---

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

## SERVIZIO FORMAZIONE - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

---

Referente: D.A.I. Nicoletta Suter

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

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

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

Presso il Servizio Formazione lavorano un Dirigente delle Professioni Sanitarie, due infermiere part - time, una segretaria a tempo pieno e una a part - time con contratto interinale ed una psicologa del lavoro con contratto di ricerca a tempo determinato.

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

Nel 2009 presso il Servizio Formazione sono state svolte le seguenti attività:

**1. Analisi dei fabbisogni formativi e organizzativi.** Nei mesi di ottobre/novembre 2009 è stata realizzata da parte del Servizio Formazione l'indagine di fabbisogno formativo per l'anno 2010. La ricerca ha interessato tutto il personale dell'Istituto, dipendenti, borsisti e contrattisti, appartenenti a tutte le qualifiche professionali. Sono stati distribuiti 735 questionari e ne sono stati restituiti 287 pari al 39%. Inoltre il fabbisogno è stato raccolto anche attraverso il continuo dialogo con le Direzioni Strategiche e con i responsabili della gestione



delle risorse umane, per poter predisporre il Piano Formativo 2010 congruente con i profili di competenza da sviluppare e con i bisogni di salute dei destinatari delle cure.

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

La qualità percepita degli eventi 2009 ha dato complessivamente un risultato positivo, sia per il gradimento dei corsi che per la valutazione dei docenti. Nel 2009 sono stati progettati e realizzati 79 eventi formativi residenziali (58 accreditati ECM) e 52 eventi di formazione sul campo. Con la formazione residenziale sono state offerte 613 ore di formazione e con la Formazione sul campo ne sono state offerte 2794. Non è ancora possibile fare il calcolo dei crediti ECM erogati in quanto la Commissione ECM non ha ancora valutato il 2° semestre 2009.

Nel complesso, nel 2009 è stata realizzata una formazione consistente in termini quali-quantitativi per coprire il fabbisogno formativo e organizzativo. Soprattutto in occasione del Venticinquesimo anniversario del CRO sono stati realizzati numerosi eventi e numerose manifestazioni a carattere sia scientifico che culturale. La formazione è stata sempre orientata allo sviluppo delle competenze professionalizzanti e distintive attese nei vari ruoli e contesti di lavoro, e in particolare sono state realizzate queste linee di formazione:

- Le innovazioni nel campo della diagnosi e trattamento dei tumori (del tratto gastro - intestinale, dell'apparato genitale femminile, della mammella, del polmone)
- Gli sviluppi nella farmaco genetica
- L'accreditamento secondo il modello di Accreditation Canada (soprattutto eventi di formazione sul campo)
- L'informatica di base e avanzata, con particolare attenzione all'utilizzo di banche dati biomediche e alla ricerca bibliografica
- La sicurezza del paziente e la gestione del rischio clinico
- La sicurezza dei lavoratori
- Le competenze della leadership
- La relazione di aiuto
- La gestione dello stress e la prevenzione del burn out
- La gestione del paziente critico attraverso le tecniche di Basic Life Support and Defibrillation, sia per adulto che per bambino
- La gestione del dolore e sintomi correlati
- I progressi in medicina di laboratorio
- Tecniche innovative nei laboratori di ricerca
- L'informazione sul farmaco
- L'assistenza alla donna con patologia mammaria
- L'assistenza alla donna con problematiche onco – ginecologiche
- L'assistenza del paziente portatore di stomia enterica
- La sperimentazione organizzativa in ambito assistenziale (progetti ICA e OSSC)
- La formazione dei formatori
- La competenza tutoriale per la tutorship di studenti e neoassunti

Nel 2009 va segnalato l'incremento dei **progetti di Formazione sul Campo** distinti in percorsi di addestramento (30), gruppi di miglioramento (15) e attività di Commissioni e Comitati (2), Audit (1) e gruppi di ricerca (4).

Gli operatori del CRO che nel 2009 hanno svolto attività di docenza a corsi residenziali sono 106, rappresentando il 14,3% di tutto il personale che opera in Istituto. Tali docenti sono intervenuti in aula 341 volte, o tenendo una relazione o gestendo un intero corso di formazione.

(4 operatori hanno svolto il ruolo di responsabile scientifico di eventi ECM).

È stato inoltre richiesto il contributo di **113 operatori** nel ruolo di tutor di formazione sul campo.

Parte di questi operatori sono anche tutor clinici, cioè si occupano degli studenti universitari.

Alla docenza e al tutorato hanno contribuito anche operatori con borsa di studio e contratto di ricerca.

**3. Produzione di linee guida per chi ricopre i ruoli di docente, responsabile scientifico, tutor e partecipante** agli eventi formativi residenziali e sul campo, proprio in relazione al trend in aumento delle attività formative e alla necessità di una maggiore regolamentazione sia sotto il profilo giuridico che didattico.

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

**5. Mantenimento e sviluppo dei rapporti con altre agenzie formative,** in particolare con l'Università e le Aziende Sanitarie, sia per l'organizzazione di eventi formativi sia per l'organizzazione e monitoraggio dei tirocini clinici e osservazionali. Nel 2009 è stato notevolmente incrementato il numero di studenti delle Scuole Medie Superiori del Pordenonese che hanno frequentato stage orientati all'approfondimento di materie scientifiche e finalizzati alla scelta universitaria.

Al CRO hanno operato nel 2009 119 operatori nel ruolo di tutor clinico, che si sono occupati degli studenti universitari in tirocinio e 40 tutor che hanno svolto la loro attività a favore degli studenti delle scuole medie superiori.

**6. Accogliimento e tutorato a studenti di master e Lauree Specialistiche.** Nel 2009 sono stati accolti numerosi studenti presso il Servizio Formazione per stage finalizzati all'acquisizione di competenze nell'ambito dei processi formativi. Inoltre la Dirigente del servizio ha seguito 4 studenti per la tesi, 3 in qualità di relatore (1 tesi del Corso di laurea in Infermieristica sulle cure palliative e 2 tesi del Master in Management per le funzioni di coordinamento sul tema dei profili di competenza e sulla valutazione del personale) e 1 in qualità di co-relatore (1 tesi della Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche sul tema dei trials clinici e consenso informato nel paziente anziano).

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

**8. Qualificazione costante dei docenti e tutor clinici** che hanno partecipato ad attività formative peculiari; inoltre tutti i dati relativi ai docenti interni ed esterni del 2005, 2006, 2007 e 2008, 2009 sono stati inseriti in un database, al fine di poter disporre di un archivio aggiornato dei "fornitori" del servizio con le valutazioni espresse dai partecipanti ai corsi sulla docenza. Ancora, il materiale didattico prodotto dai docenti è stato inserito nel sito dell'istituto alla voce "letteratura grigia", consultabile via intranet e/o internet e costituisce un ricco patrimonio scientifico e culturale.

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

**10. Partecipazione a gruppi di lavoro/ progetto:** il Dirigente e il personale del Servizio partecipano all'attività di numerosi gruppi di lavoro/progetto (team di Autovalutazione nel processo di accreditamento, gruppo per la Sicurezza del Paziente, Comitato Infezioni Ospedaliere, Comitato CROnews, Young Investigator Program).

**11. Svolgimento di attività di sviluppo e ricerca:** nel 2008 è stato avviato il progetto per la realizzazione del Sistema di Gestione delle Competenze, che risponde a standard di qualità delle Risorse Umane attesi sia dal Programma ECM che dal programma di Accreditation Canada. Il progetto mira a sviluppare un sistema di auto ed etero valutazione delle competenze dei professionisti sulla base dei profili attesi. Sono stati redatti i profili di competenza dell'infermiere e del tecnico di radiologia/radioterapia, con la collaborazione del personale



interessato attraverso focus groups.

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

### **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'evitamento della collaborazione e integrazione della ricerca di base e la clinica al fine di fornire modelli da utilizzare nel Servizio Sanitario Nazionale.

Nel 2009 gli argomenti sono stati affrontati in modo multidisciplinare e sono stati:

- BREAST: A. Viel: Genetics; G. Baldassarre: Molecular biology; T. Perin: Pathology; S. Massarut: Surgery; D. Crivellari: Chemotherapy; M. Roncadin: Radiotherapy.
- STOMACH: V. De Re: Proteomics; S. Zanussi: Helicobacter Pylori; V. Canzonieri: Pathology; R. Cannizzaro: Endoscopic Staging; F. De Marchi: Surgery; A. Buonadonna: Chemotherapy; A. De Paoli: Radiotherapy.
- OVARIAN CANCER: G. Toffoli: Pharmacology; E. Campagnutta: Surgery; R. Sorio: Clinical Chemotherapy; G. Boz: Radiotherapy.
- SARCOMAS: R. Maestro: Molecular Aspects; V. Canzonieri: Pathology; A. Buonadonna: Chemotherapy; A. De Paoli: Radiotherapy.

L'alta percentuale di risposte corrette nei questionari di valutazione ha rilevato l'interesse delle problematiche trattate suscitato nei partecipanti. 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 medici 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.

### **Commissione Aggiornamento**

Fa parte delle Commissioni Istituzionali ed ha il compito di contemplare sia le proposte di iniziative per il costante aggiornamento tecnico-scientifico del personale che di promuovere l'organizzazione di convegni, congressi e corsi di aggiornamento, inoltre predisporre il programma di aggiornamento obbligatorio del personale strutturato dell'Istituto con relativo finanziamento. Più specificatamente la Commissione accoglie le proposte presentate dai Direttori dei Dipartimenti relative al personale loro afferente, sia in relazione alle finalità specifiche delle singole U.O. che in senso generale, monitorando globalmente, anche dal punto di vista numerico,

la partecipazione di personale ad uno stesso convegno tenuto conto degli obiettivi istituzionali e le priorità connesse agli stessi. Effettua verifiche periodiche e finali sullo stato di attuazione delle iniziative programmate, proponendo, ove necessario, le eventuali modifiche ai programmi già approvati. Infine, annualmente predisponde una relazione sulle iniziative attuate e sull'utilizzazione della quota del fondo a destinazione vincolata assegnata all'Istituto. Conferisce i budget di Direzione Scientifica, Sanitaria, Amministrativa e dipartimentale.

Indicando distintamente:

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

La Commissione inoltre ha predisposto un Gruppo di lavoro, coordinato dal Direttore Scientifico e costituito da alcuni Dirigenti dell'Istituto appartenenti alle diverse aree clinico-scientifiche dell'Istituto, che si occupa della programmazione e strutturazione degli eventi formativi ECM, che vedono l'Istituto come "provider".

Detti eventi formativi trattano temi più generali, quali l'oncologia, le professioni sanitarie, la qualità dei servizi, il disagio in oncologia, l'appropriatezza dei ricoveri, la metodologia della ricerca, che sono rivolti a diverse figure professionali, o temi più specifici come la qualità nei laboratori, il ruolo dell'Infermiere, la comunicazione con il malato oncologico, ecc. Compito del Gruppo è programmare e scegliere gli eventi e i temi trattati nel corso dell'anno in modo tale da fornire a ogni categoria o a più categorie contemporaneamente un'adeguata formazione per rimanere al passo con i continui progressi della ricerca e per affrontare temi di particolare interesse per migliorare la qualità delle prestazioni e dei servizi.

## RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ

---

### UNIVERSITÀ DI UDINE

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

*Insegnamenti presso la Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università di Udine*

*Contratti di insegnamento sostitutivi*

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

*Contratti di insegnamento integrativi*

A. De Paoli	Radioterapia intraoperatoria – contratto nell'insegnamento di Radioterapia oncologica
S. Frustaci	Sarcomi dei tessuti molli - contratto nell'insegnamento di Oncologia clinica
V. Gattei	Biotechnologie in emato-oncologia – contratto nell'insegnamento di Metodologie molecolari

	in patologia clinica
M. Roncadin	Stadiazione e fattori prognostici nei tumori cerebrali – contratto nell’insegnamento di Radioterapia Oncologica
R. Sorio	Tumori dell’apparato genitale femminile - Contratto nell’insegnamento di Oncologia clinica
G. Toffoli	Patologia molecolare dei linfomi – contratto nell’insegnamento di Patologia molecolare diagnostica
E. Vaccher	La chemioterapia nella patologia oncologica genito-urinaria – contratto nell’insegnamento di Urologia
A. Viel	Determinazione del rischio genetico di cancro – contratto nell’insegnamento di Metodologie molecolari in patologia clinica

### **Altri insegnamenti**

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

### **Insegnamenti presso il Corso di Laurea in Infermieristica dell’Università di Udine, sedi di Udine e Pordenone – Anno Accademico 2009-2010**

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

## *UNIVERSITÀ DI TRIESTE*

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

## *ALTRE UNIVERSITÀ*

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

### **Insegnamenti presso il Dottorato di Ricerca in Oncologia**

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

### **Insegnamenti presso altre Università**

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

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

---

**Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Club Italiano di Ecoendoscopia (IEC)**. R. Cannizzaro, Segretario.

**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 di Endoscopia Digestiva (SIED)**, R. Cannizzaro componente Commissione Responsabilità professionale e risk management in endoscopia digestiva.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Per quanto attiene alle **Organizzazioni Internazionali**, numerosi ricercatori del CRO partecipano attivamente a gruppi di studio, gruppi multicentrici di terapia o intrattengono relazioni su specifiche tematiche con ricercatori di molteplici università europee e nordamericane (**Columbia University, MD Anderson Cancer Center-Houston, Vanderbilt-Ingram Cancer Center-Nashville, Roswell Park Cancer Institute-Buffalo, Jefferson Medical College-Philadelphia, Cold Spring Harbor Laboratory-New York, Massachusetts General Hospital-Boston, The Johns Hopkins Oncology Center-Baltimora, 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, Gastrointestinal Study Group; R. Dolcetti, International Extranodal Lymphoma Study Group.

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

**International Breast Cancer Study Group (IBCSG)**, A. Veronesi e D. Crivellari, componenti del Scientific Committee.

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

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

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

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

## **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.*
- Visita del Dr. Luca Martella della S.O.C. di Oncologia Chirurgica Generale del CRO presso la Divisione di Oncologia Ginecologica PMH avente per oggetto la chemioterapia intraoperatoria dello stomaco;
  - 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. Malcolm Moore del PMH al CRO di Aviano avente per oggetto Nuovi farmaci in oncologia: prospettive di collaborazione tra PMH e CRO;
  - 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.

### **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.

La Dr.ssa Alessandra Silvestri, grazie ad una borsa di studio finanziata nell'ambito Programma Italia-USA ha svolto una ricerca su **“Analisi del profilo fosfoproteomico tumorale per la definizione di biomarcatori prognostici e predittivi di risposta al trattamento”**.

La ricerca traslazione in ambito tumorale è stata caratterizzata, negli ultimi anni, dallo studio di nuovi biomarcatori, sia prognostici che predittivi di risposta al trattamento, con lo scopo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro. Una tecnologia innovativa applicata alla ricerca di biomarcatori è la cosiddetta “Reverse Phase Protein Microarray” che, in associazione alla microdissezione laser, consente di studiare l'attivazione proteica (fosforilazione) nelle cellule dell'epitelio tumorale. Le conoscenze relative a tale tecnica, disponibile presso i nostri laboratori, è stata acquisita grazie alla collaborazione dell'Istituto con il gruppo di ricerca del Professor Liotta e del Professor Petricoin (George Mason University, USA) che per primi hanno sviluppato tale approccio.

In uno dei progetti di studio nati in questo ambito, il profilo fosfoproteomico di tumori primari al colon-retto è stato analizzato per definire la presenza di biomarcatori di aggressività. Da tale studio è emersa la presenza di un profilo caratteristico in grado di distinguere, già in fasi precoci, i tumori più aggressivi. Tali osservazioni, se validate in un secondo study set indipendente, potranno essere applicate a livello clinico per selezionare i pazienti con più elevato rischio di progressione tumorale i quali potranno ricevere un beneficio dall'impiego della terapia adiuvante.

Un secondo progetto attualmente in atto presso il nostro Istituto ha lo scopo di definire biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per la definizione della terapia personalizzata. Tale studio prevede l'analisi del profilo fosfoproteomico di metastasi epatiche da cancro al colon-retto e la correlazione di tale profilo con la risposta a farmaci, i cosiddetti “targeted inhibitors”, in grado di inibire selettivamente proteine chiave nel processo di progressione tumorale. Questa analisi consentirà di definire la terapia migliore, sia in termini di efficacia che di ridotta tossicità, per ciascun paziente, applicando non solo le metodiche standard di stadiazione del tumore ma anche l'analisi del profilo molecolare.

### **Istituti oncologici dei Paesi del Sud-Est Europa**

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

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

---

Nel 2009 è stato dato avvio ad un nuovo progetto: il Programma Giovani Ricercatori (PGR)/ Young Investigator Programme (YIP) che si propone di valorizzare i giovani ricercatori dando loro la possibilità di formarsi ad alto livello e di fare esperienze dirette nel campo della ricerca.

In particolare 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”.

In applicazione del programma, nel 2009 è stato emesso il primo avviso internazionale di selezione per titoli e colloquio per il conferimento di contratti di ricerca che è stato pubblicizzato nel sito Internet dell’Istituto e, a livello internazionale, su importanti riviste scientifiche del settore della ricerca in oncologia. Nel 2010 è prevista la conclusione delle selezioni e il conferimento dei primi contratti.

Il Programma Giovani Ricercatori diventa, a partire dal 2009, uno degli elementi caratterizzanti la ricerca in Istituto.

IL PGR/YIP prevede, inoltre, un programma di scambio tra ricercatori italiani e stranieri (sia senior che junior) che favorisca e implementi il flusso delle conoscenze tra Istituti di ricerca nazionali ed internazionali e che offra la possibilità soprattutto ai giovani laureati di fare significative esperienze all’estero che permettano loro di sperimentare e vivere la ricerca anche da prospettive diverse da quelle a cui sono abituati in Italia, ed un programma interno all’Istituto arricchito anche da seminari e corsi di aggiornamento tenuti da importanti esponenti della ricerca scientifica sperimentale e clinica.

## **BOARDS EDITORIALI**

---

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

D. Aldinucci	“The Open Pathology Journal”
M.A. Annunziata	“Giornale Italiano di Psico-Oncologia”
G. Basaglia	“Microbiologia Medica”
E. Bidoli	“The Open Public Health Journal”
D. Crivellari	“BMC Cancer”
M. De Cicco	“The Journal of Vascular Access”
L. Del Pup	“Medicinae Doctor”
	“Rivista di Ginecologia Consultoriale”
	“Menopausa News”
R. Dolcetti	“Infectious Agents and Cancer”
	“Journal of Pediatric Infectious Diseases”
	“The Open Autoimmunity Journal”
R. Maestro	“Tumori”

R. Sorio	“Tumori Femminili”
U. Tirelli	“Cancer and Aging” “Hematological Oncology” “Cancer Report” “Oncology Digest” “Journal of Chronic Fatigue Syndrome” “Cancer Control” “Journal of the Moffitt Cancer Center” “Journal of Cancer Survivorship” “Cancer Therapy”
G. Toffoli	“Journal of Chemotherapy” “Journal of Biological Markers”
M.G. Trovò	“Cancer Radiothérapie”
E. Vaccher	“Monografia GICAT”
A. Veronesi	“Radiology and Oncology” “Supportive and Palliative Cancer Care”

## ATTIVITÀ DEI COMITATI

---

### COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

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

Il CTS ha funzioni consultive e di supporto tecnico scientifico all'attività clinica e di ricerca. Formula pareri consultivi e proposte su progetti e programmi scientifici e di ricerca dell'Istituto nonché, su richiesta del Direttore Scientifico, su singole iniziative di carattere scientifico o rilevanti ai fini dell'attività scientifica dell'Istituto.

Il CTS, nominato e presieduto dal Direttore Scientifico, è costituito dal Direttore Sanitario (membro di diritto) e da altri dieci componenti, proposti dal Consiglio di indirizzo e di verifica, individuati tra professionisti dei seguenti profili:

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

Il CTS del CRO di Aviano risulta quindi così composto:

Dr. Paolo DE PAOLI <i>Presidente</i>	Direttore Scientifico
Dr.ssa Renata DE CANDIDO	Direttore Sanitario
Dr. Umberto TIRELLI	Direttore Dip.to Oncologia Medica
Dr. Mauro Gaetano TROVÒ	Direttore Dip.to Oncologia Radioterapica e di Diagnostica di Supporto
Dr. Andrea VERONESI	Direttore Dip.to Senologico
Dr. Marcello DE CICCO	Direttore Dip.to per l'Attività Clinico Specialistica e di Supporto

Dr.ssa Roberta MAESTRO	Direttore S.O.C. Oncologia Sperimentale 1
Dr.ssa Nicoletta SUTER	Dirigente Infermieristico del Servizio Formazione
Prof. Andrea PIGA	Direttore della Scuola di Specializzazione in Oncologia – Università degli Studi di Udine
Prof.ssa Maria Cristina PEDICCHIO	Presidente Area Science Park, Trieste
Dr. Diego SERRAINO	Direttore S.O.C. Epidemiologia
Dr. Luigi DE MARCO	Direttore Dip.to Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari

### **COMITATO ETICO INDIPENDENTE**

Ufficio di segreteria:

Dr. S. Frustaci, Segreteria scientifica

Sig.ra M.E. Gislou, 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 del 11/3/2005 il Comitato Etico dell’Istituto è stato confermato ed integrato in conformità al Decreto Legislativo 211 del 24/5/2003 “Attuazione della direttiva 2001/2/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”. Successivamente, a seguito del D.M. 12.5.2006 e L.R. 14/2006 è stato ricostituito con Deliberazione del Direttore Generale n° 87 del 11/9/2007, risultando così composto:

Prof. Don Luciano PADOVESE Presidente	Docente di Teologia Morale Presso la Facoltà di Teologia dell'Italia Settentrionale Sede di Padova
Dr. Roberto BIANCAT	Esperto in materie infermieristiche – CRO Aviano
Dr.ssa Marilena BONGIOVANNI	Presidente, Associazione Nazionale Guariti O Lungoviventi Oncologici (ANGOLO), Aviano
Dr.ssa Renata DE CANDIDO	Direttore Sanitario - CRO Aviano
Dr. Paolo DE PAOLI	Direttore Scientifico - CRO Aviano
Prof. Maurizio D'INCALCI	Capo, Dipartimento di Oncologia, Istituto per la Ricerca Farmacologica “Mario Negri”, Milano
Dr.ssa Adriana FASIOLO	Medico di Medicina Generale, Gorizia
Dr. Sergio GELMI DI CAPORIACCO	Presidente AIRC - Comitato Friuli Venezia Giulia, Trieste
Dr. Renzo LAZZARINI	Farmacista - CRO Aviano
Dr.ssa Gianna MILANO	Giornalista Scientifica
Dr.ssa Barbara POLO-GRILLO	Esperta in materia giuridica
Prof.ssa Franca SOLDANO	Professore Associato di Statistica Medica, Università di Medicina e Chirurgia, Udine
Dr. Giuseppe TOFFOLI	Direttore Struttura Operativa Complessa di Farmacologia Sperimentale e Clinica - CRO Aviano
Dr. Andrea VERONESI	Primario Oncologo, CRO Aviano

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

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

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

Il Comitato si è fatto sempre promotore di un'attiva e propositiva interazione con i ricercatori responsabili dei progetti per arrivare ad una miglior formulazione dei protocolli stessi ed evitare sovrapposizioni nell'ambito della patologia neoplastica osservata dal CRO di Aviano. La costante analisi critica dell'operato e la revisione dei protocolli presentati, nell'intero arco di attività, ha portato ad un approfondimento etico - scientifico della tematica della sperimentazione e rappresenta un bagaglio culturale ormai non trascurabile dell'Istituto.

	2007	2008	2009
Protocolli valutati	37	65	64
Protocolli rigettati	1	2	3
Protocolli ritirati dallo sperimentatore	1	3	2

### **UFFICIO CLINICAL TRIALS**

Coordinatore: Dr. A. Veronesi

L'Ufficio Clinical Trials, che dal 2008 svolge la sua attività nell'ambito del Gruppo per la Ricerca Clinico-Terapeutica (GRCT) della Direzione Scientifica, cura la gestione della maggior parte degli studi clinici condotti in Istituto. All'Ufficio, dotato di spazi dedicati in corso di ampliamento, afferiscono 6 Data Managers, 3 Infermiere di Ricerca ed una Segretaria/Data Manager. Tale personale è prevalentemente non strutturato, ma in fase di stabilizzazione anche in relazione alla nuova normativa regionale sui Data Managers.

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. 78 studi clinici attivi nell'arruolamento di pazienti per complessivi 370 pazienti arruolati o ancora in trattamento nel corso del 2009 e N. 40 studi chiusi per l'arruolamento, ma attivi per il follow-up, per complessivi 1.506 pazienti. L'Ufficio Clinical Trials gestisce pertanto complessivamente N. 118 studi per complessivi 1.876 pazienti in trattamento o follow-up.

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

Un risultato specifico ottenuto nel 2009 è stato la creazione di un sistema informatico che permette in tempo reale di conoscere lo stato dei protocolli di ricerca nei loro aspetti numerici, scientifici e finanziari.

### ***GRUPPO PER LA RICERCA CLINICO-TERAPEUTICA (GRCT)***

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

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

### ***COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE ANIMALE***

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

In particolare, al CESA compete:

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



## GRUPPO BIOBANCA PER LA GESTIONE DELLA BANCA BIOLOGICA DEL CRO

Presidente: Dr. P. De Paoli

Referente: Dr. A. Steffan

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

Segretaria: F. Lollo (Direzione Scientifica)

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

### Unità Coinvolte

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

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

Nel corso del **2009** la Biobanca del nostro Istituto ha esteso a diverse Strutture Operative Complesse e Semplici la possibilità di inviare campioni biologici e di stocarli. Per ognuna di queste sono stati valutati gli impatti organizzativi adattando le procedure ai vari Servizi e Reparti. I derivati del sangue collezionati comprendono siero, plasma in EDTA, plasma in citrato e buffy coat; il numero di campioni collezionati nel corso del corrente anno è stimato attorno alle 4000 unità.

Sono state effettuate tutte le verifiche operative ed organizzative per i prelievi tissutali a cura della S.O.C. di Anatomia Patologica; a tale proposito è stato messo a punto un opportuno adattamento del sistema che garantisce la tracciabilità, sia per quanto riguarda la strumentazione (scanner, lettori barcode) che l'implementazione del software di gestione dei campioni.

Nel mese di novembre ha avuto inizio la raccolta dei campioni tissutali i quali comprendono sia materiale biopatico che pezzi operatori; quando possibile, il materiale viene accompagnato da campioni di tessuto sano dello stesso paziente. Nel mese di novembre 2009 la Biobanca del CRO, grazie al superamento di requisiti in termini di organizzazione, è stata inserita nella rete delle Biobanche Europee BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) in qualità di membro RIBBO (Rete Italiana Biobanche Oncologiche). In base a questi presupposti, si stanno attuando dei sistemi per l'adeguamento alle linee guida richieste a livello europeo (stesura e revisione delle SOP (Procedure Operative Standard), raccolta della modulistica, creazione



di registri, ecc.). Nel 2009 si è provveduto all'acquisto dei sistemi di stoccaggio (4 congelatori orizzontali, 2 verticali e 2 contenitori di azoto liquido) e del relativo sistema di allarme e monitoraggio parametri.

Nel **2010** avranno inizio i lavori di ampliamento e ristrutturazione dei locali adibiti al deposito di materiale della Biobanca. Il progetto è già stato visionato dall'Ufficio Tecnico ed approvato dai Vigili del Fuoco. Tale progetto prevede 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. Il software sarà in grado di comunicare con l'impianto di allarme già in uso in Istituto, oltre che con un sistema di raffreddamento a CO2 di emergenza, che sostituirà l'utilizzo di congelatori di backup.

## ***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**

Le attività poste in essere dal Gruppo nell'anno 2009 s'inquadrano in una strategia orientata a dare visibilità commerciale all'intero portafoglio di tecnologie potenzialmente trasferibili, dal CRO al mercato.

In particolare, il Gruppo ha curato l'organizzazione della giornata CRO INCONTRA IMPRESA, celebrata il 24 aprile 2009 in Istituto, nel corso della quale i ricercatori hanno presentato risultati della ricerca e tecnologie con un chiaro mercato di riferimento, grazie a caratteristiche competitive rispetto allo stato dell'arte.

È stata inoltre allestita all'interno della pagina web del CRO una sezione dedicata alle opportunità di trasferimento tecnologico proposte al mercato, catalogate sottoforma di brevi schede in lingua inglese.

L'interazione con l'industria si è avuta anche il 2 ottobre 2009 in occasione di BUSINESS-DAY, presso AREA SCIENCE PARK di Trieste, quando alcuni ricercatori del CRO hanno incontrando imprese per discutere future collaborazioni.

È stato depositato un nuovo brevetto con procedura internazionale via PCT, assieme all'Università di Padova e a Wayne State University, relativo all'utilizzo di complessi antitumorali aurei con oligopeptidi.

Il Gruppo ha contribuito alla realizzazione di Pharmadiagen S.r.l., uno spin-off del CRO dedito ad attività di studio e realizzazione di prodotti ad alta tecnologia, nel campo della farmacogenetica. L'idea imprenditoriale ha anche guagagnato l'accesso al Premio Nazionale per l'Innovazione, grazie al 1° posto conseguito al concorso per idee di business innovative START CUP FVG '09.

È stata inoltre fornita ai ricercatori una consulenza costante in materia di specifici bandi che finanziano progetti di ricerca orientati al mercato.

## **GRUPPO DI LAVORO BORSE DI STUDIO E DI RICERCA**

Con deliberazione del Direttore Scientifico n. 80 del 6 aprile 2009, e approvazione del Comitato Tecnico Scientifico, è entrato in vigore il nuovo regolamento per la disciplina di conferimento delle Borse di studio e di ricerca (BSR). Nel nuovo regolamento è stata riordinata la materia in vigore precedentemente, adeguandola e attualizzandola così da rispondere in maniera più puntuale alle esigenze della ricerca e offrire più opportunità ai giovani ricercatori neolaureati.

Sono state previste due tipologie di BSR: una di tipo tecnico (BSR-T) rivolta a giovani neolaureati con laurea di 1° livello (triennale) o con Diploma di maturità ed una di qualificazione (BSR-Q) per giovani in possesso di laurea magistrale/specialistica (quinquennale). Le BSR-Q sono distinte in 3 livelli e sono state intese per offrire ai giovani neolaureati un percorso di formazione graduale di crescente complessità e responsabilizzazione sul piano scientifico che li porti nel corso di alcuni anni ad acquisire esperienza teorico-pratica nel campo della ricerca scientifica di base e traslazionale nonché di lavoro in equipe. I giovani sono seguiti da un tutor che li guida nella loro esperienza dando il supporto necessario. Oltre alle attività di laboratorio e ricerca i borsisti impareranno anche come utilizzare i dati e come tradurli in prodotti scientifici.

## **ATTIVITÀ EDITORIALE**

---

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

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

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

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

### **1. REALIZZAZIONE DELLA RELAZIONE CLINICO SCIENTIFICA**

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

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

### **2. PRODUZIONE DEL TRIMESTRALE CROnews**

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

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

Anche quest'anno la Direzione Scientifica in stretta collaborazione con la Biblioteca Scientifica e per i Pazienti

ha continuato ad orientarsi verso iniziative volte a dare voce alle testimonianze di pazienti, familiari e tutti coloro che a vario titolo si trovano a frequentare l'Istituto. La Biblioteca Scientifica portata a termine la ristampa, riveduta e aggiornata, del libretto *"Scusi... posso avere un'informazione? Guida all'uso del territorio intorno al CRO"*. Redatto in collaborazione con gli uffici preposti alle strutture ricettive del comune di Aviano, i servizi sociali e previdenziali, le associazioni di volontariato, l'ufficio turismo rappresenta una "guida" all'uso del territorio attorno al CRO molto utile e apprezzata soprattutto dai pazienti che provengono da altre regioni d'Italia.

Sempre la Biblioteca Scientifica, in collaborazione con altre realtà dell'Istituto e/o del territorio, sta lavorando ad altre 2 opere:

- versione, aggiornata e arricchita di nuove collaborazioni, del testo, ormai esaurito, *"Passaggio al CRO: voci di pazienti, volontari e cittadini"*
- in collaborazione con l'Oncologia Medica A e la Biblioteca Civica di Aviano, un libro fotografico con testimonianze di vita degli anziani in cura presso l'Ambulatorio geriatrico del CRO

#### 4. CREAZIONE DI DEPLIANT E OPUSCOLI DI VARIO GENERE

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

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

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

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

#### 5. COMPOSIZIONE DI POSTER PER CONVEGNI E CONGRESSI

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

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

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

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

#### 7. TRATTAMENTO DI GRAFICI O IMMAGINI RELATIVE AD ARTICOLI SCIENTIFICI

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

#### 8. CREAZIONE DI BIBLIOGRAFIE PER ARTICOLI SCIENTIFICI

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

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

## CONCLUSIONE:

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

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

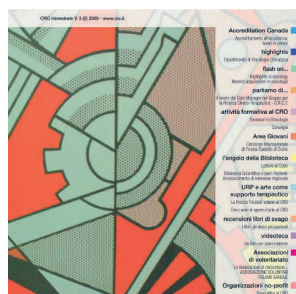
La pubblicazione è formata da varie sezioni in cui il lettore può trovare informazioni utili sull'Istituto e sulle Associazioni di volontariato che ruotano attorno ad esso e rientra tra le iniziative intraprese dall'Istituto, già da anni, per "umanizzare", in collaborazione con le Associazioni di volontariato, 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, che si occupa anche dei contatti la parte tecnica con tipografia; la segreteria di redazione segue, invece, il processo di realizzazione della rivista che comprende l'editing, il coordinamento dei lavori i contatti con i ricercatori e gli esperti che collaborano alla realizzazione del giornale.







## BROCHURE IN INGLESE

È stata aggiornata, nel 2009, la brochure a colori in lingua inglese riportante la composizione dell'Istituto e le principali attività cliniche e di ricerca svolte.

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






Via Franco Gallini, 2  
33081 Aviano - Italy  
Tel. +39 0434 659111  
Fax: +39 0434 652182  
[www.cro.it](http://www.cro.it)

**General Manager**  
Giovanni DEL BEN

**Scientific Director**  
Paolo DE PAOLI

**Medical Office Director**  
Renata DE CANDIDO

**Administrative Director**  
Loretta MENEZOZ



CRO Aviano National Cancer Institute

Via Franco Gallini, 2 - 33081 Aviano - ITALY - Tel. +39 0434 659111 - Fax: +39 0434 652182 - [www.cro.it](http://www.cro.it)

1

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

## ASSOCIAZIONI VOLONTARISTICHE

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

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

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

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

Tra le Associazioni nazionali che collaborano con il CRO si ricordano: Associazione Italiana Leucemie (**AII**), Associazione Nazionale Donne Operate al Seno (**ANDOS**), Associazione Nazionale Guariti o Lungoviventi (**ANGOLO**), Associazione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS (**ANLAIDS**), Associazione Italiana per la lotta contro i Tumori (**LILT**). Le Associazioni di volontariato locale "storiche" che svolgono attività quotidiane di

supporto ed intrattenimento dei pazienti ricoverati presso l'Istituto o che sostengono la ricerca sono: Associazione "GIULIA", Associazione "INSIEME", Fondazione **BIASOTTO**. Recentemente si sono aggiunte l'Associazione **AIL di Pramaggiore**, l'Associazione **Luca**, che ha sede a Udine, e l'Associazione "**Federica per la Vita**" con sede a Trieste. Ad esse si aggiunge l'attività gratuita di assistenza ai pazienti per le pratiche previdenziali ed assicurative condotta dal Patronato **INAS**.

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

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

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

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

Nel 2009 alle Associazioni storiche, sopra citate, si è aggiunta l'Associazione Rosario Scarpolini Onlus. Questa associazione nata per ricordare lo scomparso generale Scarpolini, si costituisce con la finalità di aiutare i pazienti oncologici in cura presso il CRO e le loro famiglie che provengono da fuori regione offrendo loro ospitalità gratuita in un appartamento accogliente e ben arredato, dotato di tutti i comfort.

Nel 2009, in occasione del 25° anniversario della fondazione del CRO, si è svolta una manifestazione intitolata "Associazioni di volontariato e CRO insieme per la ricerca che cura" in cui sono stati trattati importanti temi scientifici ma anche temi di più specifico interesse per l'attività dei volontari quali "L'informazione al paziente" o "La formazione dei volontari per una appropriata comunicazione al paziente" e altro ancora. Questo evento è stato anche l'occasione per le Associazioni di presentare le loro attività e i risultati conseguiti sinora e un momento di riflessione su quanto si può ancora fare. (L'evento si è concluso con un Concerto dell'Orchestra a plettro Sanvitese).

### 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  
Dr.sse M. Florio, F. Zanini, D. Capone  
(part-time con Area Giovani), E. Giacomello  
(collaboratore esterno, part time con Area Giovani)

### Premessa: parole chiave dell'anno 2009

Certificazione della biblioteca nell'ambito della direzione scientifica, stampa di guide per i pazienti, letture ad alta voce, riconoscimento di biblioteca di interesse regionale sono le parole chiavi che hanno caratterizzato l'attività della Biblioteca CRO nel 2009

### I) Nuovi prodotti/servizi e stato di raggiungimento degli obiettivi fissati per il 2009

- **Certificazione della biblioteca nell'ambito della Direzione Scientifica** (cui afferisce): nel dicembre 2009 la Direzione Scientifica del CRO ottiene la certificazione ISO 9001:2008. Fra le attività certificate da parte della Commissione, risultano la gestione della letteratura scientifica e delle informazioni al paziente che sono a cura della Biblioteca.
- **Stampa di 3 nuove guide per i pazienti:**
  1. collaborazione con l'Unità di Terapia del Dolore alla realizzazione dell'opuscolo "Come affrontiamo il dolore al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano";
  2. collaborazione con il CIFAV (Centro di Informazione sul Farmaco, Aviano) alla realizzazione della guida "La mucosite orale: guida pratica per limitare i disturbi che si possono manifestare durante la terapia oncologica", primo numero della Collana CROinforma;
  3. aggiornamento, redazione e stampa della seconda edizione di "Scusi posso avere un'informazione? Guida all'uso del territorio intorno al CRO". Tale Guida, fortemente richiesta da pazienti e familiari, raccoglie una serie di informazioni utili per quanti si trovano a dover usufruire del CRO e dei servizi del territorio circostante.

Ha preso avvio un percorso di **Lettura ad alta voce per pazienti adulti, giovani e bambini**, in collaborazione con Area Giovani e Volontari del CRO e Biblioteca Civica di Aviano. Questa è una delle attività "diversionali" che vengono realizzate in Istituto per supportare con leggerezza la cura e l'assistenza. Dall'aprile 2009 sono stati realizzati incontri di lettura per adulti e, combinati con gioco e musica, per bambini.

Altre iniziative realizzate: la mostra sui "Ragazzi terribili" nell'ambito della campagna nazionale "Pianeta Libro. Ottobre piovono libri", uno spettacolo comico sul tema della mostra, il convegno "Stand by me in ospedale: libri e non solo. Esperienze a confronto", in collaborazione con la sezione regionale dell'Associazione Italiana Biblioteche e la Biblioteca Civica del Comune di Aviano.

Nell'aprile 2009 la Biblioteca Scientifica e per i Pazienti del CRO è stata riconosciuta **biblioteca di interesse regionale** ai sensi della LR 25/2006 "Sviluppo della rete bibliotecaria regionale".

È stata completato il prototipo della **banca dati CIGNOweb.it** che offre risorse informative aggiornate e validate in ambito oncologico e sanitario, per pazienti familiari e cittadini.



## II) Risultati di Performance: la biblioteca in cifre

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

Tipologia Risorse/Attività	Aspetti degli indicatori	2009	2008	2007	2006	2005
1) Periodici in abbonamento	a) Print only b) Online	50 6148*	72 3440*	70 3400	70 2500	160 2500
2) Document delivery (Richiesta e spedizione di articoli)	a) Art. richiesti a est. b) Art. spediti a est.	588 965	387** 944	569 1196	620 1139	350 1133
3) Libri, Testi per specialisti e per pazienti/cittadini* (*i dati 2007 sono riferiti ai libri catalogati e quindi consultabili tramite SBN)	a) Biomedici b) Infermieristici c) Tecnico-amm.vi d) Per pazienti e citt. e) Di svago per tutti f) Area Giovani g) Via di Natale***	533 200 212 756* 2843 1827 24	406 120 239 223 3700 1733	939 132 106 171 1924 1464	3470 321 292 1508 4564	3417 438 272 1303 3217
4) Banche dati (non gratuite)	a) biomediche b) infermieristiche c) giuridico-tecniche		16 1 9	12 1 9	8 1 9	8 1 9

\* Il numero di titoli accessibili fulltext online dall'OPAC della biblioteca è tale in virtù dei titoli resi disponibili tramite i "pacchetti" di riviste acquisiti tramite BiblioSan e il sistema della Regione FVG

\*\* Questo dato è composto dai libri veri e propri- autobiografie, storie di vita, alimentazione ecc... - destinati ai pazienti e i 523 records di risorse informative per pazienti - guide, opuscoli, siti web, pdf ecc...- recensite nella banca dati/portale in fase di lancio del prototipo CIGNOweb.it

\*\*\* Dal 2009 la biblioteca del CRO supporta nella catalogazione in SBN il Centro di Documentazione sulle Cure Palliative attivo presso la Via di Natale, l'hospice e residenza con cui il CRO da sempre collabora strettamente.

## III) Obiettivi per il 2010

Gli obiettivi per il 2010, oltre a un forte coinvolgimento nei programmi d'Istituto di "patient education" (colonna CROinforma) e di certificazione ISO e accreditamento istituzionale, sono i seguenti. La loro attuazione è affidata anche alla possibilità di ottenere dei finanziamenti su progetto.

- messa a regime di **CIGNOweb**, banca dati nazionale/portale accessibile online, del materiale informativo sul cancro per pazienti e familiari: [www.cignoweb.it](http://www.cignoweb.it) il cui prototipo è appena stato completato, e sviluppo della valutazione di qualità in collaborazione con il Servizio di Psicologia, lo staff clinico del CRO e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano;
- collaborazione all'implementazione dell'archivio aperto "**Open Access Repository**" dell'Istituto Superiore di Sanità < <http://dspace.iss.it/dspace/> > a partire dall'Archivio Pubblicazioni del CRO;
- lancio e utilizzo software realizzato in Istituto per automatizzare la normalizzazione dell'Impact Factor delle pubblicazioni scientifiche;
- sviluppo della formazione sul campo per una più capillare educazione a un buon utilizzo delle risorse informative da parte degli utenti, in particolare per un ottimale utilizzo di BiblioSan;
- avvio di corsi di formazione in collaborazione con l'AIB-Friuli Venezia Giulia per la costruzione di un sistema per **l'acquisto e l'utilizzo condiviso delle risorse - riviste e banche dati - a livello regionale**;
- pubblicazione di almeno 2 libri di testimonianze di pazienti;
- collaborazione con l'ambulatorio geriatrico dell'Istituto alla pubblicazione del **libro dedicato agli anziani** e coinvolgimento-invito alla scrittura da parte dei ragazzi delle scuole medie di Aviano (in collaborazione con Biblioteca Civica);
- collaborazione con Istituto d'Arte di Cordenons per la realizzazione della seconda edizione del libro che raccoglie pensieri e testimonianze lasciate da pazienti e familiari in cura presso l'Istituto;

- avvio del progetto “Musica in Ospedale” in collaborazione con il coro CROmatiche Armonie a favore dei pazienti in chemioterapia, dei ragazzi della “Area Giovani” nella “stanza dell’Io” e dei ricoverati nelle stanze delle “Altre dosi”;
- continuazione e miglioramento del progetto “Lettura ad alta voce” con utilizzo anche di audiolibri, a favore di bambini, giovani e adulti (in collaborazione con il Volontariato, la biblioteca civica e l’“Istituto di Musica della Pedemontana”).

### **Membership Biblioteca**

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

### **Pubblicazioni caratterizzanti l’attività della Biblioteca Scientifica**

- Truccolo I., Michilin N., Ricci R. Gestire l’Archivio Pubblicazioni Scientifiche dello Staff della propria organizzazione. GIDIF-RBM Notizie 2009, 19 (2): 6-7
- Truccolo I., Zanini F., Bufalino R. Un codice deontologico per informare il paziente. Biblioteche Oggi 2009, 27 (2): 81-84
- Truccolo I., Bianchet K., Dal Maso L., Cognetti G., De Paoli P. Knowledge and use of Internet as a health education tool by Italian high school students. JEAHIL 2009, 5 (2): 13-18



ATTIVITÀ DELLA  
DIREZIONE SANITARIA

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



tel. 0434 659432

e-mail: dirsan@cro.it

**Personale clinico-scientifico:**

Dirigenti Medici

Dr. R. Collazzo

**Personale della Segreteria:**

Assistente Amministrativo:

Sig.ra L. Menegoz

Coadiutore Amministrativo:

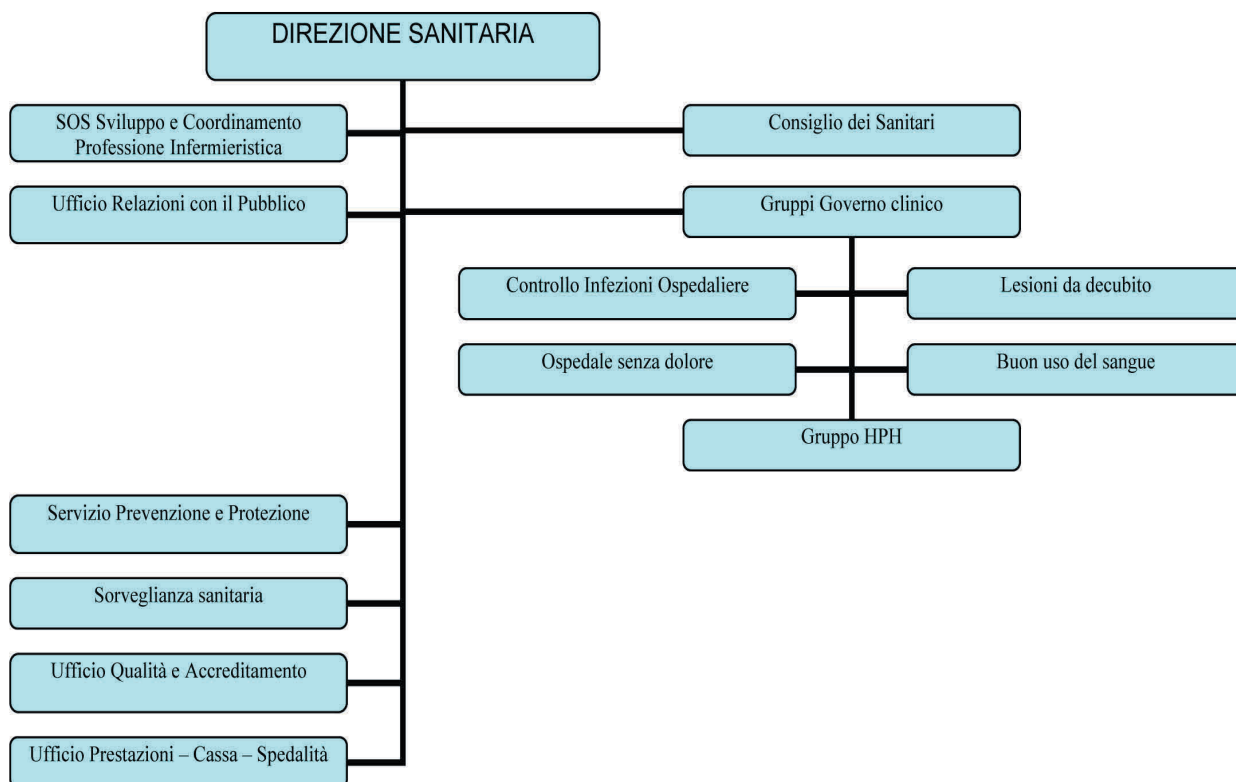
Sig.ra A. De Biasio

Operatore Tecnico per la Ricerca:

Sig.ra S. Cimolai

Sig.ra L. Panont

### Organigramma della Direzione Sanitaria



Nell'anno 2009 si è consolidata l'organizzazione della direzione strategica del CRO, secondo quanto previsto per gli IRCCS dalle vigenti normative nazionali e regionali.

Il direttore sanitario svolge il proprio ruolo e sviluppa le competenze tenendo conto delle peculiarità di un IRCCS oncologico, perseguendo l'integrazione tra le esigenze assistenziali, di formazione e di ricerca, ponendo sempre come priorità l'interesse degli utenti e dei cittadini, unito all'attenzione per il benessere dei lavoratori.

Nel corso del 2009 si è continuata la valorizzazione della partecipazione del personale dell'Istituto, per una condivisione delle informazioni e delle decisioni di governo clinico. Il Consiglio dei sanitari è stato convocato quattro volte ed ha trattato numerosi argomenti, esprimendo qualificati pareri su problematiche di carattere organizzativo, logistico, assistenziale. Tra i principali argomenti trattati segnaliamo:

- La gestione delle competenze professionali nel CRO: dal progetto sperimentale all'accreditamento all'eccellenza,
- Riorganizzazione delle attività sanitarie in rapporto al procedere dei lavori edilizi di ampliamento e ristrutturazione,
- Accredimento all'eccellenza secondo Accreditation Canada,
- Presentazione sistema informatico ADT (Accettazione – Dimissioni - Trasferimenti) e suoi sviluppi,
- Modalità di consegna o spedizione esami citologici/istologici ambulatoriali, in un'ottica di continuità assistenziale,
- Prenotazione centralizzata attività istituzionale e libero professionale,
- Organizzazione Sperimentazioni Fase 1.

Nell'ottica di una visione unitaria del percorso dell'utente all'interno del CRO, improntata all'efficienza del servizio e all'eliminazione dei passaggi ripetuti, per una "presa in carico" globale in cui non si percepiscano scollamenti tra momenti amministrativi e sanitari, oltre alla gestione da parte della direzione sanitaria degli uffici amministrativi che svolgono attività centralizzate di prenotazione, cassa e spedalità, si è introdotto il sistema informatico ADT (Accettazione – Dimissioni - Trasferimenti), che ha consentito di iniziare ad attivare il decentramento delle funzioni amministrative collegate ai ricoveri. Quando saranno completamente funzionanti le relative procedure informatiche nelle unità operative, sarà possibile effettuare queste attività amministrative nelle sedi di erogazione dei servizi sanitari, con l'obiettivo di portare i servizi all'utente ed evitare inutili percorsi e disagi.

Il percorso di accreditamento all'eccellenza del CRO secondo Accreditation Canada, che ha preso avvio lo scorso anno, è entrato nel 2009 nel pieno della fase di autovalutazione. Tutto il personale della direzione sanitaria è stato fortemente impegnato nel conseguire tale obiettivo, in stretta collaborazione con l'Ufficio Qualità e Accredimento. Di tale attività si relaziona nel capitolo dedicato.

I lavori di ampliamento e messa a norma impiantistica ed antisismica dell'Istituto sono entrati nella fase più invasiva, interessante il blocco delle degenze, con la necessità di limitare quanto più possibile i disagi per gli utenti ed il personale, collegati in particolare ai rumori conseguenti alle opere di demolizione e rinforzo strutturale. Ciò ha comportato un considerevole impegno della direzione sanitaria per fornire pareri di carattere organizzativo ed igienico-sanitario e per risolvere contingenti problematiche logistiche.

Nell'ambito della promozione della cultura della sicurezza nell'istituto, intesa come creazione di un ambiente in cui tutti si sentano responsabili della sicurezza delle cure e si sentano incentivati a segnalare le situazioni di pericolo e a porvi rimedio, è stato organizzato il convegno:

- "La segnalazione degli eventi per il miglioramento della sicurezza dei pazienti" (Aviano 20.11.2009, relatori P. Benciolini, G. Brusadin, R. Collazzo, R. De Candido, G. Del Ben).
- "L'informazione al paziente e il consenso all'atto sanitario" (Aviano, 16.11.2009, relatori P. Benciolini C. Bianchin, R. Collazzo, G. Del Ben, B. Polo Grillo).

Il Direttore sanitario ha presentato ad un Convegno internazionale “1st INTERNATIONAL CONGRESS ON OCCUPATIONAL RISK ON HEALTH CARE SECTOR” (Madrid 28-30 ottobre 2009) con le seguenti relazioni

- Influenza vaccination and sickness absenteeism in healthcare workers at a Cancer Center (poster)
- Management of the professional risks related to the exposure to antineoplastic drugs in a Cancer Center (poster)
- Monitoring of the antineoplastic drugs spill accidents in a Cancer Center
- Accepting or refusing influenza vaccination: reasons of a Cancer Center healthcare staff's choice.

### **Segreteria della Direzione Sanitaria**

La segreteria collabora e assiste il Direttore sanitario in tutte le sue attività e affianca, su mandato del Direttore, gli altri servizi e 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 2009 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 2009 sono state rilasciate 1096 copie di cartella clinica.

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

## **S.O.S. SVILUPPO E COORDINAMENTO DELLA PROFESSIONE INFERMIERISTICA**

---

### **Dirigente: Dr. R. Biancat**

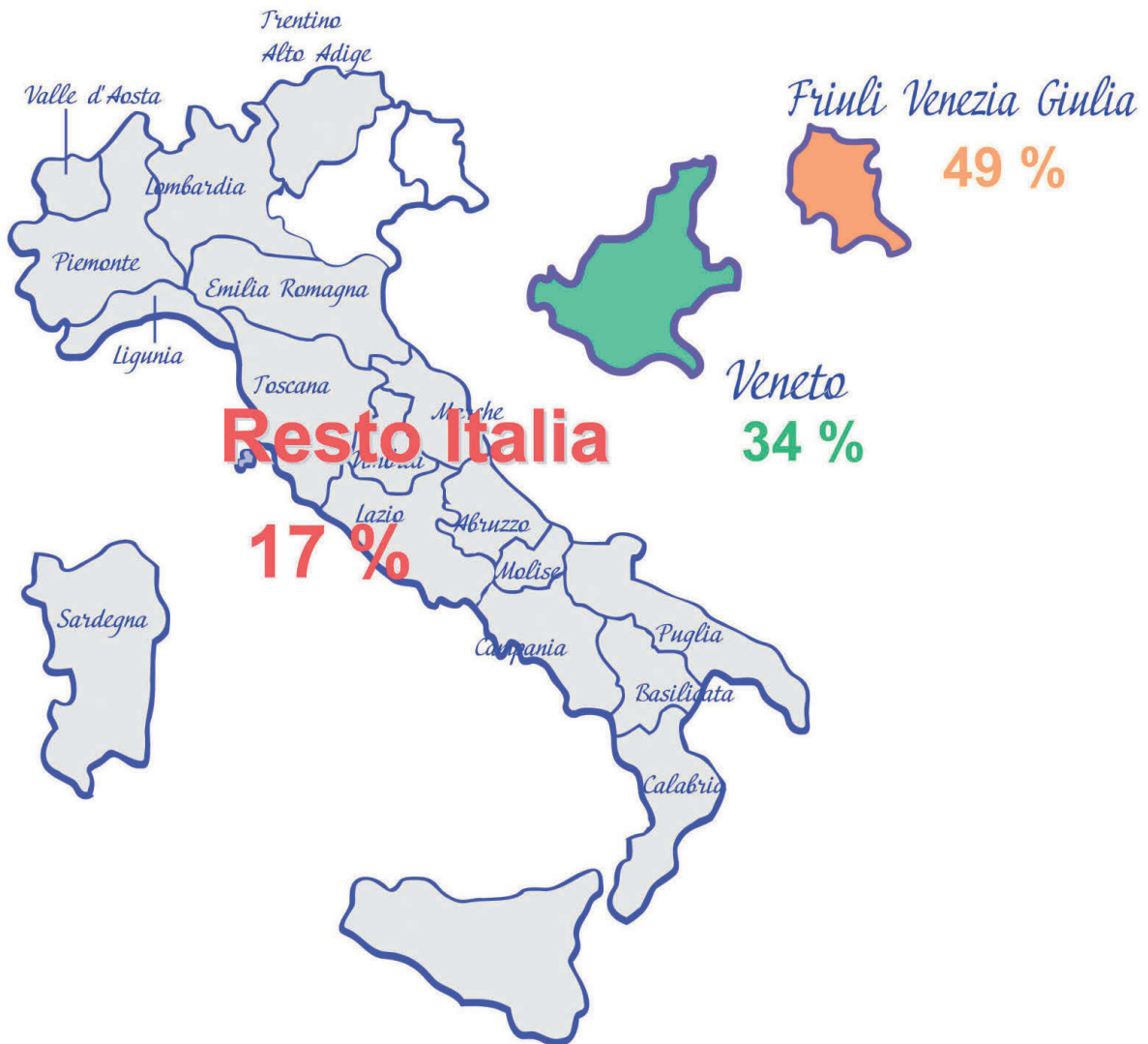
In relazione agli obiettivi definiti dalla programmazione aziendale la struttura espleta in particolare le seguenti funzioni:

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

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



Provenienza ricoveri



Dimessi anno 2009



## 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. L'impegno è di affrontare il terzo per l'anno 2010 con l'obiettivo di conseguire sempre migliori risultati.

Nel corso del 2009 sono stati gestiti 27 reclami.

### *SORVEGLIANZA SANITARIA DEL PERSONALE*

Le attività svolte dell'Ufficio di Sorveglianza Sanitaria del Personale per l'anno 2009 sono state le seguenti:

- Supporto all'attività di Medici Competenti e Medico 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 dei Medici Competenti sugli infortuni ed incidenti professionali (sorveglianza degli 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, antipandemica); programmazione delle sedute vaccinali e aggiornamento continuo dati INSIEL e schede personali.
- Controllo dell'infezione tubercolare attraverso lo screening antitubercolare preventivo, del personale e dopo incidente professionale, con relativo aggiornamento della documentazione sanitaria personale ed informatica regionale.
- Esecuzione di test di screening ergovisivo al personale esposto all'utilizzo di videoterminale.
- Partecipazione alle attività di accreditamento all'eccellenza come membri operativi dei Team Ambiente e Gestione delle Risorse Umane.
- Partecipazione all'attività interna nell'ambito della commissione delle infezioni ospedaliere
- Supporto all'attività del Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale per quanto di competenza, che nell'anno 2009 si è realizzata attraverso:
  - Gestione ed aggiornamento, con supporto informatico, dei registri previsti dalla normativa

per conto del Servizio di Prevenzione Aziendale per ciò che concerne il personale soggetto a sorveglianza sanitaria (Dlgs. 81/2008)

- Attività di sopralluogo ai sensi del d.lgs 81/2008.

### Schema riassuntivo attività anno 2009

Tipologia	Totale
Visite Medico Competente	593
Visite Medico Autorizzato	89
Sopralluoghi D.Lgs 81/2008	2
Sopralluoghi compatibilità att. gravidanza	14
Infortuni (follow up):	
a rischio biologico	19
non a rischio biologico	18
Gestione pratiche mal. prof. / cause di servizio	4
Screening mantoux	54
Vaccinazioni :	
Dosi di antiepatite	11
Dosi di antitetanica	8
Dosi di antinfluenzale	88
Dosi anti-AH1N1	84
Test Ergovisivi	63

## *QUALITÀ E ACCREDITAMENTO*

### Accreditamento all'eccellenza secondo Accreditation Canada

Il programma di accreditamento, che ha preso avvio nel settembre 2008, con l'individuazione e costituzione dei Team e la fase di formazione, è proseguito per tutto l'anno 2009 con la fase di autovalutazione degli standard. Tutti i team hanno utilizzato la procedura informatica per la gestione della autovalutazione degli standard via web, rilasciata da AC.

Il Responsabile della Qualità e Sicurezza con il supporto di due collaboratori, ha coordinato le attività dei team e mantenuto i contatti tra il CRO ed AC per garantire il miglior progredire delle stesse attività.

Sono stati forniti i necessari supporti logistici mediante la individuazione di alcune aule e la acquisizione di apparecchiature utili per le riunioni.

I team erano costituiti sia da dipendenti del CRO che da partner esterni (istituzionali regionali, territoriali, rappresentanti delle associazioni di volontariato ecc.) come indicato nelle successive tabelle, nelle quali sono riportati anche i sottostandard ed il numero di standard/criteri valutati da ciascun Team

TEAM LEADERSHIP E PARTNERSHIP	SOTTOSTANDARD	NUMERO STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>De Candido Renata - Direttore Sanitario (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Biancat Roberto, Cattaruzza Raffaella, Collazzo Raffaele, Del Ben Giovanni, De Paoli Paolo, Greatti Ermes, Menegoz Loretta,</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuare e rispondere ai bisogni</li> <li>• Mantenere buoni rapporti con la comunità</li> <li>• Soddisfare il mandato dell'ente</li> <li>• Garantire visibilità e misurabilità a tutti i soggetti interessati /portatori di interessi</li> <li>• Il nostro codice etico</li> <li>• Avere una direzione chiara da seguire</li> </ul>	

<b>Simon Giorgio, Pressel Laura, Tirelli Umberto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestire i rischi</li> <li>• Promozione della cultura della sicurezza per l'assistito</li> <li>• Promozione della qualità dell'ambiente lavorativo</li> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento / mantenere un ambiente favorevole all'apprendimento</li> <li>• Raggiungere risultati positivi</li> </ul>	17/73
--	--	-------

TEAM GESTIONE AMBIENTE	SOTTOSTANDARD	NUMERO STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>Moro Sergio – Referente SPPA aziendale (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Basaglia Giancarlo, Capra Elvira, Collazzo Raffaele, Dominici Paola, Faldon Alessandro, Gargale Daniele, Morachiello Stefano, Scalone Simona, Stefani Alberto, Tassan Mazzocco Cinzia, Vialmin Paolo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantire un ambiente adeguato</li> <li>• Minimizzare gli eventi avversi</li> <li>• Rispettare l'ambiente</li> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento / mantenere un ambiente favorevole all'apprendimento</li> </ul>	8/36

TEAM GESTIONE DELL'INFORMAZIONE	SOTTOSTANDARD	NUMERO STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>Steffan Agostino - Medico, Resp. Patologia Oncol. (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Andreetta Cristina, Baldo Paolo, Barbaresco Francesca, Biancat Roberto, Bidinost Mauro, Cimolai Sabrina, Fratin Francesca, Lollo Francesca, Lucchini Guido, Piazza Giannina, Sorio Roberto, Talamini Renato, Truccolo Ivana</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuare e rispondere ai bisogni</li> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento/mantenere un ambiente favorevole all'apprendimento</li> <li>• Scegliere le persone giuste</li> <li>• Migliorare la performance</li> <li>• Stabilire buoni rapporti di lavoro</li> <li>• Garantire un ambiente di lavoro sano</li> </ul>	8/32

TEAM GESTIONE RISORSE UMANE	SOTTOSTANDARD	NUMERO STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>Colussi Claudio - Responsabile Risorse Umane (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Cimitan Marino, Colombatti Alfonso, Coiro Elena, Massarut Samuele, Mattiuzzi Valerio, Menegoz Luisa, Morello Luca, Pacenzia Roberta, Salvador Antonella, Suter Nicoletta</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuare e rispondere ai bisogni</li> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento/mantenere un ambiente favorevole all'apprendimento ed o</li> <li>• Scegliere le persone giuste</li> <li>• Migliorare la performance</li> <li>• Stabilire buoni rapporti di lavoro</li> <li>• Garantire un ambiente di lavoro sano</li> </ul>	11/47

TEAM SERVIZI A CLIENTI/ UTENTI ONCOLOGIA MEDICA (COMPRESA RADIOTERAPIA)	SOTTOSTANDARD	NUMERO STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>Spina Michele – Medico, Oncologia Medica A (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Abu Rumeileh Imad, Brusutti Lara, Buonadonna Angela, Dal Col Jessica, Da Pieve Daniela, Dolcetti Riccardo, Favero Dina, Lazzarini Renzo, Pillinini Claudia, Rossi Roberto, Valentini Maria Gazia</b></p> <p><i>Il dott. Frustaci Sergio ha chiesto in data 16 marzo 2009 di rinunciare all'incarico di Team Leader. A partire da tale data è indicato quale Team Leader il dott. Spina Michele</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento e ottenere risultati positivi</li> <li>• Lavorare per il benessere della popolazione</li> <li>• Essere accessibile</li> <li>• Individuare i bisogni</li> <li>• Responsabilizzare gli assistiti / attribuire poteri e responsabilità agli assistiti</li> <li>• Definire gli obiettivi e monitorare i successi</li> <li>• Fornire i servizi</li> <li>• Assicurare la continuità assistenziale</li> </ul>	15/76

TEAM SERVIZI A CLIENTI/ UTENTI CHIRURGIA ONCOLOGICA	SOTTOSTANDARD	NUMERO STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>De Cicco Marcello - Direttore Dipartimento Attività clinico- specialistiche e di supporto (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Candotto Mis Lorena, Cedrone Sonia, Diana Guglielmina, Fornasarig Mara, Giacomello Elena, Ivan Emma, Menegoz Sandra, Ros Cinzia, Sigon Roberto, Sopracordevole Francesco, Zotti Paola</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento e ottenere risultati positivi</li> <li>• Lavorare per il benessere della popolazione</li> <li>• Essere accessibile</li> <li>• Individuare i bisogni</li> <li>• Responsabilizzare gli assistiti / attribuire poteri e responsabilità agli assistiti</li> <li>• Definire gli obiettivi e monitorare i successi</li> <li>• Fornire i servizi</li> <li>• Assicurare la continuità assistenziale</li> </ul>	15/76

TEAM SERVIZI A CLIENTI/ UTENTI SENOLOGIA	SOTTOSTANDARD	N° STANDARD/ CRITERI
<p><b><u>Veronesi (TL) – Direttore Dipartimento Senologico (Team Leader)</u></b></p> <p><b>Annunziata Maria Antonietta, Candiani Ezio, Candido Maria Teresa, Cappella Amelia, Cataldo Maria Renata, Cecco Sara, Cirillo Tony Raffaele, Damele Susanna/ Bottagisi Carla, Oliva Monica, Perin Tiziana, Roncadin Mario, Viel Alessandra</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essere un ente che favorisce l'apprendimento e ottenere risultati positivi</li> <li>• Lavorare per il benessere della popolazione</li> <li>• Essere accessibile</li> <li>• Individuare i bisogni</li> <li>• Responsabilizzare gli assistiti / attribuire poteri e responsabilità agli assistiti</li> <li>• Definire gli obiettivi e monitorare i successi</li> <li>• Fornire i servizi</li> <li>• Assicurare la continuità assistenziale</li> </ul>	15/76

Le riunioni dei team sono iniziate già nel dicembre 2008 e sono proseguite per tutto l'anno 2009 con cadenze diverse a secondo delle esigenze organizzative di ciascun gruppo, come evidenziato dalla tabella seguente.

L'attività dei team è stata riassunta in un verbale compilato per ogni riunione nel quale era indicato l'orario di inizio-fine dell'incontro, con rilevazione delle presenze confermata dalla raccolta delle firme dei componenti. Il monitoraggio era motivato dal fatto che la partecipazione era correlata con l'attività di formazione sul campo (FcS). L'impegno orario complessivo di tutti i partecipanti è stato di circa 2088 ore con una media di 26.46 ore per ciascuno dei componenti. L'autovalutazione dei team si è conclusa nei mesi di novembre/dicembre 2009 sicché il coordinatore, come da programma, ha potuto validarne i risultati sul programma informatico di AC, rendendola imm modificabile, ed inviarla all'Ente Canadese in data 29 dicembre 2009.

Il lavoro dei team è stato coadiuvato da quello di tre Gruppi di supporto: Cartella Clinica, Consenso, "File Condiviso". Composizione ed obiettivi dei gruppi sono indicati nelle tabelle seguenti:

GRUPPO CARTELLA CLINICA	OBIETTIVI
<p><b>Coordinatore: Bottos Paola</b></p> <p><b>Componenti:</b>                      Avanzo Michele, Bedin Sabina, Bidoli Ettore, Della Gaspera Adriana, Fabris Rotella Tacla, Miotto Michela, Nappo Antonio, Romanato Loredana, Selva Antonella, Tonon Mariagrazia, Zannier Laura</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raccolta dei modelli di cartella (clinica ed infermieristica) presenti</li> <li>• definizione dei simboli ed abbreviazioni riconosciute ed accettate</li> <li>• definizione di una griglia di requisiti minimi di "accettabilità" di una cartella clinica (sulla base delle indicazioni della letteratura)</li> <li>• proposta di procedura per archiviazione, protezione, recupero, conservazione e distruzione della cartella clinica</li> </ul>

GRUPPO CONSENSO	OBIETTIVI
<p><b>Coordinatore: Barbara Polo Grillo (Medico-legale)</b></p> <p><b>Componenti:</b>                      Biscotti Angela, Borghese Cinzia Paola, Cadorin Lucia, Ceolin Paola, Del Piero Elvia, Guerrini Roberto, Mazzega Sbovata Loretta, Mendizza Anna Rita, Sartor Giovanna, Scapinello Iris, Toneguzzi Stefania, Tramontina Lara, Vicenzotto Daiana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raccolta della documentazione sul consenso (moduli ed allegati di illustrazione degli atti sanitari) in uso nelle diverse strutture operative</li> <li>• creazione presso la DS di un registro di tale documentazione</li> <li>• strutturazione di una griglia, conforme alle indicazioni del documento regionale, di verifica di conformità dei moduli in uso</li> <li>• iniziale verifica di ciascun modulo rispetto alla griglia ed elaborazione di proposte e suggerimenti per eventuali aggiornamenti o integrazioni</li> <li>• individuazione degli atti sanitari per i quali è obbligatorio per legge un consenso scritto e confronto con la realtà dell'Istituto</li> <li>• proposta di atti sanitari per i quali sia necessario un consenso scritto al CRO</li> <li>• individuazione di chi debba acquisire il consenso nei diversi atti sanitari.</li> </ul>

GRUPPO FILE CONDIVISO *\ *\	OBIETTIVI
<p><b>Coordinatore: Marcuola Mara</b></p> <p><b>Componenti:</b> Cusenza Massimiliano, De Biasio Ada, Fort Sara, Montagner Elisabetta, Rapotec Lara, Solidoro Maurizio, Sorentini Edi, Vuerich Lucia. * Hanno fatto parte inoltre del gruppo anche i TL e i componenti con funzione di “segretario” dei Team di autovalutazione</p>	<p>consentire a tutti i Team per l’autovalutazione del programma di accreditamento canadese di avere a disposizione on-line la documentazione necessaria con dare evidenza di quanto affermato nella autovalutazione o per avere conferma di quanto indicato, tramite l’Ufficio Informatico è stato attivato uno strumento di condivisione file dei gruppi.</p>

Le attività dei team di accreditamento e le diverse fasi del programma sono state gestite tramite la continua integrazione e collaborazione dei Team Leader con il coordinamento del programma sia per via informatica che con periodiche riunioni (19.11.2008, 18.03. e 22.09.2009).

Lo stato di avanzamento del programma e le eventuali criticità sono state oggetto di valutazione e di scambi di informazioni mediante un incontro con i referenti di Accreditation Canada e le altre organizzazioni della regione Veneto coinvolte nel progetto (“Forum Accreditation Canada” - Venezia 22-26 giugno).

A metà circa del percorso i team e i gruppi del CRO coinvolti nel programma hanno fatto il punto della situazione in un utile incontro generale (“Il processo di accreditamento all’eccellenza al CRO di Aviano: l’esperienza dei team di autovalutazione” – Aviano, 30 giugno). Ciascun Team ha portato alla luce i problemi emersi dalla prima fase della autovalutazione ed ha potuto confrontarsi con gli altri partecipanti e con i coordinatori, ricavandone suggerimenti per il futuro.

Sempre nell’ambito dell’Accreditamento all’eccellenza sono stati promossi dalla Direzione Sanitaria e dal coordinamento del programma, vari corsi di formazione, tra i quali:

- L’accreditamento secondo il Modello di Accreditation Canada: il contributo dei Laboratori di ricerca per l’eccellenza “ (CRO Aviano, 11.12.2009, R. Collazzo);
- “L’Accreditamento secondo il Modello di Accreditation Canada: gli indicatori” (CRO Aviano 13.03.2009, R. Collazzo);
- “L’analisi dei processi critici in sanità mediante la tecnica FMEA/FMECA” (CRO Aviano, 02.04 e 08.05.2009, relatore dott. Patrizio Di Denia, IRCCS Istituto Rizzoli di Bologna);
- “L’informazione al paziente ed il consenso all’atto sanitario” (CRO Aviano, 16.11.2009, relatori P. Benciolini, C. Bianchin, R. Collazzo, G. Del Ben, B. Polo Grillo);
- “La segnalazione degli eventi per il miglioramento della sicurezza dei pazienti” (CRO Aviano 20.11.2009, relatori C. Bianchin, G. Brusadin, R. Collazzo, R. De Candido, G. Del Ben).

L’esperienza del modello di accreditamento all’eccellenza di AC, sia per gli aspetti specifici relativi a settori/ argomenti particolari che per gli aspetti generali, è stata esportata anche in altri incontri/corsi/riunioni.

Per i primi aspetti si tenga conto delle relazioni:

- “L’accreditamento all’eccellenza: uno strumento utile nella gestione della responsabilità professionale?” (Convegno “il TSRM al CRO. 25 anni di Evoluzione nella Professione al Servizio del paziente Oncologico, Aviano 23.06.2009, R. Collazzo).
- “Il benessere organizzativo nel programma di Accreditazione all’Eccellenza” (Convegno “Il benessere organizzativo tra stress lavoro correlato e prevenzione” – Aviano 06.10.2009, R. Collazzo).

Per i secondi si vedano le relazioni tenute nell’ambito delle riunioni del Gruppo di Lavoro Italiano per l’accreditamento all’eccellenza degli Istituti Oncologici Italiani del programma OEIC (Organisation of European Cancer Institutes):

- “Where we are with Accreditation for Cancer Institutes in Italy” contributo alla tavola rotonda del I



incontro “Accreditation and models of excellence: the case of Comprehensive Cancer Centres” (Roma 10-11.02.2009, R. Collazzo)

- “L’accreditamento degli IRCCS oncologici in Italia tra modelli internazionali ed esigenze locali: un approfondimento sugli aspetti educazionali/formativi” (II incontro, Bari, 02.07.2009, R. Collazzo)
- “Modelli di accreditamento internazionali. Un approfondimento: Accreditation Canada” (II incontro, Bari 02.07.2009, R. Collazzo).
- “Presupposti metodologici e significato di una position paper sull’accreditamento delle strutture oncologiche in Italia” in “Accreditamento e modelli di eccellenza per gli Istituti Oncologici: modelli internazionali ed esperienze nazionali” (III incontro, Milano 12 novembre 2009, R. Collazzo, P. Deriu)

In questo contesto, l’Ufficio Qualità ha partecipato alle riunioni del programma di accreditamento all’eccellenza degli IRCCS Oncologici Italiani nell’ambito del progetto OECl, (Fig. 1) con vari contributi sia in relazione alla esperienza di Accreditation Canada che nella formulazioni delle Raccomandazioni per l’adozione di modelli condivisi di accreditamento/certificazione (vedi relazioni del referente)



Figura n° 1: Certificazioni attività del Gruppo di lavoro per l’accreditamento degli Istituti Oncologici.

Numerose infine le altre iniziative di informazione per illustrare i contenuti e i progressi del programma quali:

- incontri con le associazioni di volontariato (02.10.2008 e 27.01.2010);
- brochure da distribuire ai dipendenti, frequentatori dell’Istituto ecc.;
- manifesti e poster da affiggere nei punti più frequentati in Istituto;
- articoli su CRO-News (n.4 del 2008, n.1-4 del 2009).

Al momento della stesura della presente relazione AC, dopo la visita ispettiva dei suoi valutatori (avvenuta nei giorni 22-26 febbraio 2010) ha comunicato, con lettera datata 26 marzo 2010, che il CRO ha ricevuto l’**Accreditamento con report**.

## Certificazione/Accreditamento

L'Ufficio Qualità e accreditamento nell'anno 2009 ha consolidato e raggiunto i seguenti obiettivi del programma aziendale per l'accreditamento istituzionale e la certificazione:

- Accredimento regionale (ARS) del Servizio immunotrasfusionale del 17.03.09;
- Certificazione ISO 9001:2008 del Dipartimento dei Laboratori Diagnostici e per le Terapie Cellulari del 01.07.2009;
- Certificazione ISI-9001:2008 del Servizio Formazione (rinnovo) del 01.07.2009; si precisa che l'Ufficio svolge l'attività di Responsabile Gestione Qualità del Servizio Formazione;
- Certificazione ISO-9001:2008 della S.O.C. di Oncologia Radioterapica (rinnovo) del 10.12.2009;
- Certificazione ISO-9001:2008 della Direzione Scientifica del 10.12.2009;
- Certificazione ISO-9001:2008 della S.O.S.D. Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi del 10.12.2009;

Attualmente il Certificato di Conformità emesso dall'ente Certificatore Bureau Veritas, attesta che “...il sistema di gestione della qualità del CRO risulta conforme ai requisiti della norma ISO 9001:2008 relativa ad Attività di cura del paziente oncologico e di ricerca in campo oncologico come da allegati:

- *Dipartimento di diagnostica di laboratorio e terapie cellulari*
- *Progettazione ed erogazione di corsi di formazione e convegni in ambito sanitario.*
- *Servizio di tutoraggio a sostegno di percorsi formativi per enti universitari.*
- *Progettazione ed erogazione del trattamento radiante con tecniche convenzionali e metodiche speciali (brachiterapia, HDR, curi terapia metabolica, radioterapia intraoperatoria, radioterapia conformazionale, stereotassi, IMRT, tomo terapia) con trattamento chemioterapico, assistenza clinica e follow-up.*
- *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.*
- *Attività di programmazione e gestione dei programmi clinici e di ricerca inerenti l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche autologhe.*
- *Attività di programmazione e gestione dei programmi clinici e di ricerca inerenti la terapia del mieloma....”.*

Altre attività coordinate dall'Ufficio Qualità ed accreditamento sono state le seguenti:

- collaborazione alla implementazione del programma di Accredimento secondo JACIE delle S.O.S. D. Raccolta e Manipolazione delle Cellule Staminali e della S.O.S.D Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi e al conseguimento dell'accreditamento; si precisa che l'Ufficio ha svolto l'attività di Responsabile Gestione Qualità del programma;
- partecipazione del personale dell'Ufficio ai sopralluoghi effettuati da parte della Agenzia Regionale di Sanità, in qualità di valutatori, per l'Accreditamento Istituzionale dei Dipartimento Trasfusionale dell'area Vasta Udinese e del SIT del Burlo Garofalo di Trieste; in qualità di osservatori, per la Medicina dello Sport dell'ASS n. 6 del “Medio Friuli” e della ASS n.3 di Gemona; in qualità di esperti per la Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene dell'AOU di Udine;
- partecipazione al progetto regionale per la promozione della sicurezza del paziente, all'interno di vari sottogruppi di lavoro dell'ARS: gestione del rischio collegato all'utilizzo delle apparecchiature elettromedicali, consenso informato, cadute accidentali, percorso operatorio, uso del farmaco, nutrizione parenterale, controllo delle infezioni, segnalazioni degli eventi, controllo del dolore, reclami e segnalazioni dei cittadini;
- Partecipazione del personale dell'Ufficio al corso di formazione per valutatori CEPAS per l'accreditamento FVG, organizzato dall'ARS. (San Vito al Tagliamento, 4-8 maggio 2009);
- partecipazione al progetto Aziendale HPH ed alle attività del comitato guida multidisciplinare del programma, nominato con delibera del direttore generale (n.293 del 01.12.2008) con formale indicazione dei singoli componenti, del responsabile del progetto, e con la nomina dei referenti per ciascuno dei 5 ambiti di

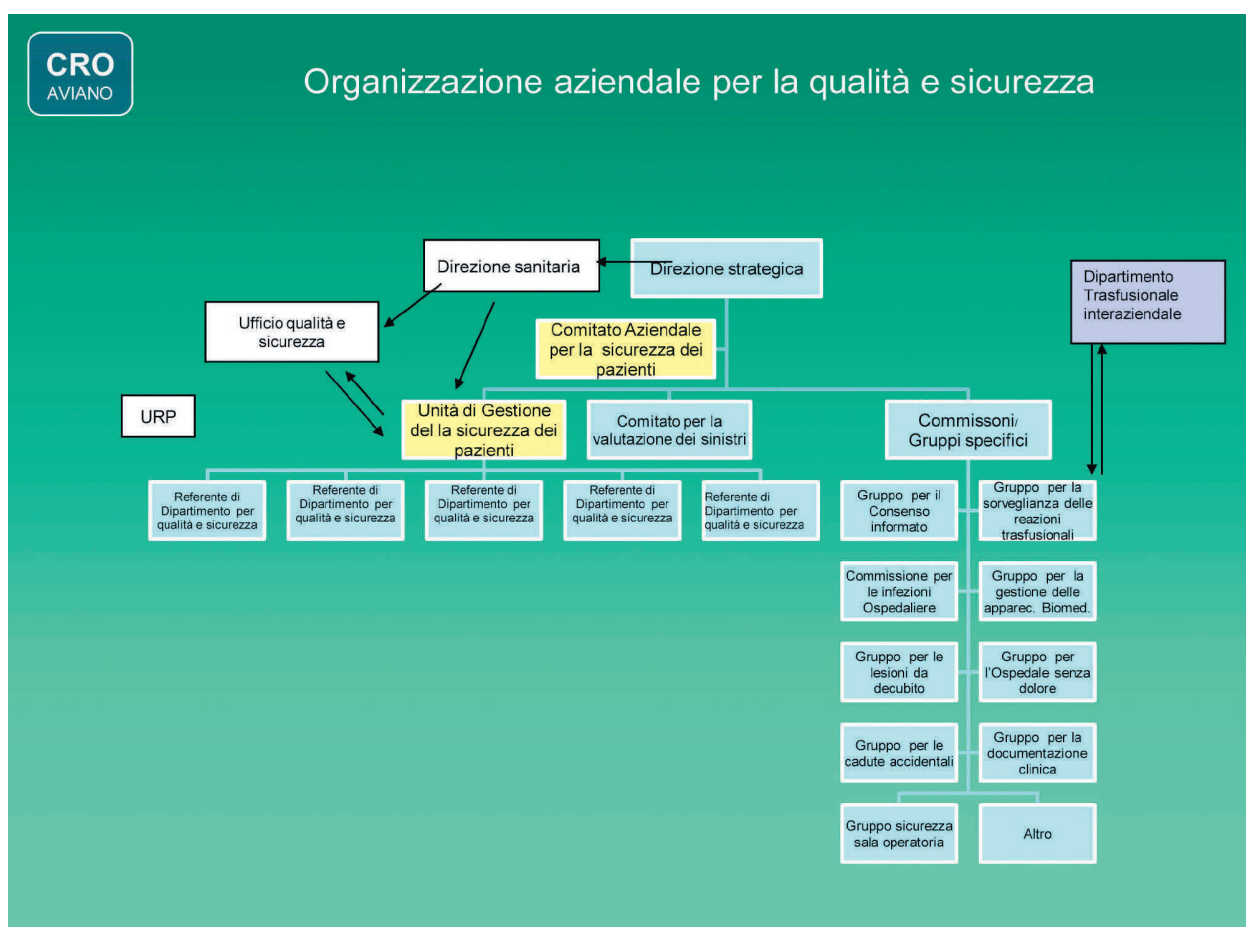
promozione della salute descritti ed individuati nel manuale (vedi capitolo Governo Clinico).

## Sicurezza dei pazienti

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 dell'Azienda: il rischio per il paziente, il rischio per gli operatori, il rischio per l'organizzazione. Tutte queste aree vanno gestite e sottoposte ad iniziative di miglioramento.

Le principali azioni condotte nel 2009 sono state le seguenti:

- redazione di un piano delle attività;
- valutazione dei servizi, delle attività e dell'organizzazione sulla base degli standard regionali per la sicurezza dei pazienti;
- La progressiva attivazione del **modello organizzativo aziendale per la gestione della sicurezza dei pazienti** (vedasi seguente tabella):



Il Comitato Aziendale per la Gestione della sicurezza dei pazienti, costituito nel novembre 2008 (delibera DG n. 280 del 20.11.2008), si è più volte riunito nell'anno 2009 con vari argomenti all'ordine del giorno, tra i quali la definizione dei compiti, delle funzioni e degli obiettivi del Comitato, la organizzazione del sistema qualità e sicurezza del CRO, la definizione del piano sicurezza aziendale 2009, la nomina dei gruppi operativi con indicazione delle rispettive funzioni, in particolare:

- L'Unità per la Gestione della Sicurezza dei pazienti (delibera 118/S del 08.05.2009);
- Comitato per la Valutazione dei Sinistri (delibera 116/S del 08.05.2009);
- Commissione per le Infezioni Ospedaliere (rinnovo, delibera 117/S del 08.05.2009).

Il comitato ha inoltre affrontato altre problematiche quali

- la proposta per la segnalazione degli eventi avversi;
- la proposta per la individuazione dei referenti dipartimentali per qualità e sicurezza.

Le attività svolte dai gruppi per il Buon uso e la sorveglianza delle reazioni trasfusionali, per l'Ospedale senza dolore e per le Lesioni da decubito (LDD) sono riportate nel dettaglio nel capitolo Governo Clinico mentre il Gruppo per

L'informazione al paziente ed in consenso e quello per la qualità della documentazione clinica hanno svolto le proprie attività orientate prevalentemente nell'ambito dell'Accreditamento all'eccellenza (vedi capitolo). Inoltre, il gruppo per il consenso ha anche elaborato un "Documento per la gestione dell'informazione del paziente e del consenso all'atto sanitario presso il CRO di Aviano", coerente con le indicazioni del gruppo regionale operante presso l'Agenzia Regionale della Sanità e che è stato illustrato nel citato convegno del 20 novembre 2009.

Sono analogamente proseguite le attività dei referenti aziendali per il controllo delle apparecchiature biomediche e per la gestione dei reclami e segnalazioni dei pazienti.

Nell'ottobre 2009, su proposta dei referti del CRO facenti parte del gruppo regionale, è stato costituito il gruppo aziendale per la sicurezza del percorso operatorio che ha proceduto all'autovalutazione della check list di verifica di conformità del CRO agli standard regionali e, sulla base di questa autovalutazione, alla elaborazione di un documento per implementare azioni di miglioramento nel nostro Istituto su questa specifica problematica.

Sono stati inoltre individuati i referenti aziendali per la sicurezza nell'uso del farmaco che hanno definito e condiviso, nell'ambito del gruppo regionale, la check list di autovalutazione con gli standard per la promozione della sicurezza nella gestione dei farmaci. Le attività dei referenti in merito a questo programma si proietteranno nell'anno 2010.

Il referente aziendale per il controllo e la prevenzione delle cadute accidentali ha definito le necessità formative aziendali ed attivato un piccolo gruppo di lavoro con i coordinatori infermieristici per dare risposta alle criticità emerse dalla autovalutazione ed alle indicazioni emerse dal gruppo di referenti regionali

È stato costituito un piccolo nucleo di esperti per l'elaborazione della scheda di segnalazione degli eventi (incident reporting) più consona alle specificità del CRO, scheda elaborata e presentata in un corso di formazione ad hoc (vedi capitolo Accreditamento all'eccellenza).

Infine, il CRO ha partecipato al progetto di ricerca multicentrico PaSCAI (Patient Safety Culture Alliance), coordinato dall'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), volto a confrontare la cultura della sicurezza (percepita) dagli operatori correlata con indicatori di esito (reale sicurezza). Il programma si è articolato in più fasi:

- la condivisione della pianificazione organizzativa;
- la somministrazione di un questionario a tutti i dipendenti e la raccolta dei questionari compilati (170 su circa 650) nei giorni 17-19 novembre 2009;
- la raccolta di 7 indicatori nei mesi di ottobre, novembre e dicembre 2009.

Le ulteriori attività (elaborazione dei dati dei questionari e degli indicatori, correlazione ed analisi dei risultati da parte dei referti delle diverse Organizzazioni partecipanti) sono iniziate nei primi mesi dell'anno 2010 e saranno oggetto di ulteriori indagini e di diffusione e comunicazione nel corso dello stesso anno.

### ***SERVIZIO DI PREVENZIONE E PROTEZIONE AMBIENTALE (S.P.P.A.)***

Nell'anno 2009 il S.P.P.A. è stato particolarmente impegnato nella valutazione degli aspetti di sicurezza da rischi interferenziali con le ditte appaltatrici, redigendo una procedura e dei moduli correlati al fine di standardizzare gli scambi di informazioni tra CRO e ditte appaltatrici in ottemperanza all'ex art. 26 del Dlgs. 81/08 s.m.i..

Una particolare attenzione è stata dedicata al rischio biologico, con approfondimenti delle tematiche relative alla prevenzione e protezione degli operatori, analizzata in modo integrato con le azioni rivolte alla tutela dei pazienti, per la prevenzione delle infezioni ospedaliere e al rischio clinico in generale, mettendo a regime i controlli ambientali, dopo elaborazione del documento di valutazione del rischio da Legionella Ph.

Analogamente, sono stati approfonditi il rischio da movimentazione dei carichi sotto il profilo ergonomico e da sovraccarico degli arti superiori, da lavoro in turni, la tutela della salute della donna e della maternità, le tematiche relative ai fattori psico-sociali, con la redazione del Documento di Valutazione del rischio da Stress Lavoro Correlato.

È stata avviata l'integrazione del Documento di Valutazione dei Rischi con le modifiche richieste dall'art. 30 attraverso le revisioni delle attività e della documentazione del servizio al fine di riallineare tutto a quanto richiesto dal sistema di gestione della sicurezza secondo la Norma BS 18001:2007. Il Manuale in prima stesura è stato consegnato ai Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza per una loro valutazione nel dicembre 2009. Alla prima stesura del manuale sono state inserite le procedure già presenti e utilizzate dal servizio ed integrate con quelle richieste dalla norma.

È stata inoltre avviata un'attività di rilevazione circa i rischi presenti nella struttura determinati da parametri edili – impiantistici con l'inoltro al Servizio Tecnico di un primo Documento in via informale in attesa di prossima redazione di specifico Documento di Valutazione dei Rischi, in fase di realizzazione.

Nell'ambito di una possibile riduzione degli incidenti a rischio biologico e venendo incontro alle linee di orientamento della Comunità Europea, si sono attivati scambi informativi con il Servizio Farmaceutico per agevolare l'acquisizione e l'uso dei presidi taglienti pungenti dotati di protezione contro le punture accidentali.

Si è proseguito nell'attività di informazione e formazione con la progettazione di corsi di informazione per i neo-assunti e di formazione specifica sui rischi, pianificando gli interventi formativi

Durante l'anno si è continuato nella raccolta e analisi degli eventi accidentali occorsi al personale operante all'interno dell'Istituto, al fine di trarre tutte le indicazioni e spunti per evitare e/o ulteriormente ridurre i rischi presenti nelle attività lavorative dell'Istituto.

Nell'anno in esame sono continuate le attività di risposta alle interpellanze e richieste documentative da parte degli Organi di Vigilanza, sulle indagini per l'accertamento di malattie professionali, nonché gli adeguamenti disposti dal Dipartimento di Prevenzione dell'ASS n°6.

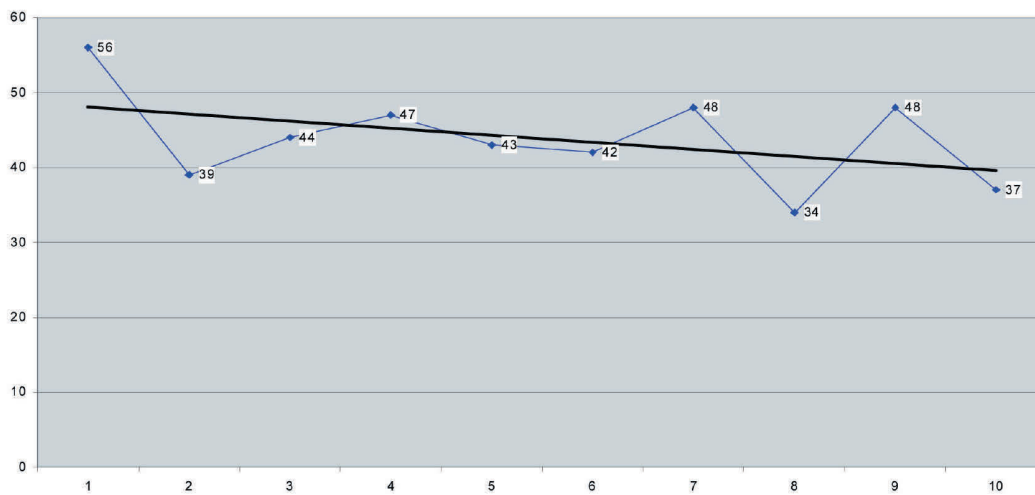
Si sono effettuati monitoraggi ambientali riguardanti: i controlli microbiologici ambientali e nel processo di diluizione/somministrazione/smaltimento dei preparati antiblastici.

A fine anno il Servizio, in collaborazione con la Direzione Sanitaria, l'Ufficio Qualità e il Servizio di Sorveglianza Sanitaria ha partecipato con due poster al 1° Convegno Internazionale di Madrid su "I rischi occupazionali nel settore Sanitario".

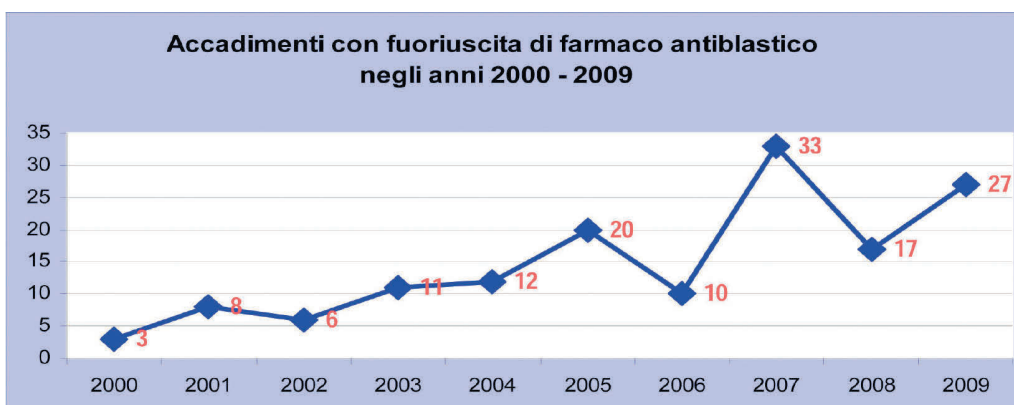
I due poster hanno rappresentato l'esperienza dell'Istituto nella gestione delle linee di produzione e somministrazione dei preparati Antiblastici e sulla sorveglianza sanitaria ai fini delle campagne di vaccinazione antinfluenzale dei dipendenti

Di seguito sono riportati i grafici relativi agli infortuni e agli eventi indesiderati da manipolazione di farmaci antiblastici

**NUMERO DI INFORTUNI dal 2000 al 2009**



**Accadimenti con fuoriuscita di farmaco antiblastico negli anni 2000 - 2009**





## GOVERNO CLINICO

### Gruppo Lesioni da decubito

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

Le attività svolte nel 2009 possono così sintetizzarsi:

- redazione delle linee guida di utilizzo della scala di Braden per il monitoraggio del rischio di insorgenza di lesioni da decubito;
- predisposizione della nuova scheda di rilevazione secondo le indicazioni delle linee guida;
- effettuazione di 2 indagini di prevalenza per l'anno 2009 di sorveglianza delle lesioni da decubito, una nel mese di giugno ed una nel mese di novembre condotte anche nell'ambito del progetto di ricerca multicentrico PaSCAl;
- effettuazione quotidiana indagine di incidenza per l'intero anno 2009 (60 pazienti/4455 dimessi) (116 lesioni/4455 dimessi)

Sulla base delle indicazioni contenute nella nota ARS prot. 5682 del 17/12/2009 che, in parte, modificano la procedura di verifica riportata con nota ARS prot. 4485 del 30/09/2009, l'Istituto ha effettuato la rilevazione su cartella clinica del rischio di lesione da decubito per tutti i ricoveri del periodo 31/08-06/09 e del periodo 30/11-06/12. I risultati hanno evidenziato la valutazione del rischio da lesioni da decubito nel 97% delle cartelle esaminate, con un range compreso, nei diversi reparti, tra 80.95% e 100%

	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008	Anno 2009	
				Giugno	Novembre
Tasso di prevalenza LDD	2,9	1,9	2,9	0	3,2*
Media Regionale	2,01	1,6	n.d.	n.d.	n.d.

\* Tasso di prevalenza LDD = 0 escludendo le lesioni 1° stadio.

### Comitato controllo infezioni ospedaliere

Nel corso dell'anno 2009 è stata rinnovata, con decisione del Comitato per la gestione della Sicurezza del paziente (determinazione Dirigenziale 117/S del 08.05.09), la composizione del Comitato multidisciplinare di coordinamento per il controllo delle infezioni ospedaliere e ne sono stati, in parte, rimodulati gli obiettivi:

- Definire la strategia e il programma di lotta contro le infezioni ospedaliere in particolare rispetto alla organizzazione del sistema di sorveglianza, allo studio di misure di prevenzione, al coinvolgimento appropriato dei laboratori, alla organizzazione dei metodi e mezzi per informare il personale;
- Verificare l'applicazione dei programmi di sorveglianza e controllo e la loro efficacia;
- Curare la formazione del personale;
- Programmare le attività sulla base del piano annuale.
- Attuare il programma di sorveglianza e controllo predisposto dalla Commissione mediante la diffusione di progetti specifici per quanto attiene le pratiche assistenziali, le operazioni di pulizia, sanificazione, disinfezione, sterilizzazione, la manipolazione dei rifiuti ospedalieri, la produzione o implementazione di linee guida sul corretto uso di antibiotici e disinfettanti, promuovere competenze epidemiologiche anche mediante specifica formazione.
- Attuare le indicazioni progettuali e operative del piano regionale per prevenzione e controllo delle infezioni dell'ARS del FVG.

### Gruppo Ospedale senza dolore

Nel 2009 l'attività del gruppo "Ospedale senza dolore" si è concretizzata nelle seguenti attività:

- il responsabile della S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative ha prodotto le linee guida sul trattamento

farmacologico del dolore da cancro ed ha organizzato delle riunioni operative di sensibilizzazione alla distribuzione diretta di farmaci oppioidi tra i medici della S.O.C. di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva ed i medici della S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative.

- il responsabile della S.O.S.D. Terapia del Dolore e Cure Palliative ha verificato le modalità utilizzate dai vari reparti per il monitoraggio del dolore, evidenziando l'esistenza di strumenti adeguati in ogni reparto. Per garantire l'omogeneità di rilevazione sono state adeguate le schede utilizzate dai reparti di chirurgia: in questo modo sono state create le condizioni idonee a garantirne la valutazione
- sulla base delle indicazioni contenute nella nota ARS prot. 5682 del 17/12/2009, che in parte modificano la procedura di verifica riportata con nota ARS prot. 4485 del 30/09/2009, l'Istituto ha effettuato la rilevazione su cartella clinica del dolore per tutti i ricoveri del periodo 31/08-06/09 e del periodo 30/11-06/12. I risultati hanno evidenziato la presenza della scheda di misurazione del dolore nel 98% delle cartelle esaminate, con un range compreso, nei diversi reparti, tra 80.95% e 100%.
- Si è inoltre tenuto un corso di formazione di 9 ore sull'incidenza, valutazione e trattamento del dolore nei pazienti con problemi cognitivi.

## INDICATORI DI GOVERNO CLINICO

### Infezioni Ospedaliere

Per l'anno 2008 il tasso di incidenza delle infezioni della ferita chirurgica è stato calcolato in modo diverso rispetto agli anni precedenti, tenendo conto anche dei codici ICD9-CM della mastectomia:

	2008 Incidenza
Mastectomia gruppo 1	0.9
Mastectomia gruppo 3	2.7
Mastectomia gruppo 4	1.4
Mastectomia gruppo 5	0

Nella tabella sottostante si definiscono i gruppi:

Gruppo	Descrizione procedura	Codice ICD-9-CM
<b>1</b>	Asportazione o demolizione di tessuto della mammella NAS	85.20
	Asportazione locale di lesione della mammella	85.21
	Quadrantectomia della mammella	85.22
<b>2</b>	Mammoplastica riduttiva monolaterale	85.31
	Mammoplastica riduttiva bilaterale	85.32
	Mammectomia sottocutanea monolaterale con contemporaneo impianto di protesi	85.33
	Altra mammectomia sottocutanea monolaterale	85.34
	Altra mammectomia sottocutanea bilaterale	85.36
	Mastopessi	85.6
<b>3</b>	Mastectomia subtotale	85.23
	Mastectomia semplice monolaterale	85.41
	Mastectomia semplice bilaterale	85.42
	Mastectomia radicale monolaterale	85.45
	Mastectomia radicale bilaterale	85.46
<b>4</b>	Mastectomia semplice allargata monolaterale	85.43
	Mastectomia semplice allargata bilaterale	85.44
	Mastectomia radicale monolaterale allargata	85.47



5	Impianto di protesi monolaterale	83.53
	Impianto di protesi bilaterale	85.54
	Ricostruzione totale della mammella	85.7

Ridotto appare il tasso di infezioni sistemica associate a CVC

	2004	2005	2006	2007	2008
Tasso di incidenza Infezioni Sistemiche associata a CVC	4,4	4,8	3,2	3,1	1,01

### Gruppo per il buon uso del sangue

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

La tabella seguente riporta i dati di utilizzo delle unità trasfusionali nell'anno 2009 nell'intero istituto.

Numero richieste	Numero unità richieste	Numero unità trasfuse	% utilizzo unità
2516	3590	2255	63

Il gruppo di lavoro multidisciplinare e multi professionale per la sicurezza della trasfusione, costituito nel 2008 con il coordinamento della Direzione Sanitaria, ha proseguito nell'anno 2009 le proprie attività che possono così sintetizzarsi:

- stesura definitiva della procedura aziendale per la sicurezza della trasfusione ed approvazione da parte del gruppo di lavoro;
- trasmissione della procedura alla Direzione Sanitaria per approvazione e validazione;
- approvazione e validazione della procedura da parte della Direzione Sanitaria e trasmissione alle strutture operative;
- illustrazione e condivisione della procedura con le strutture operative in riunioni indette dalla Direzione Sanitaria;
- aggiornamento delle linee guida aziendali.

### Gruppo HPH (Health Promoting Hospital)

Nel 2009 è proseguita l'adesione del CRO alla rete degli ospedali per la promozione della salute, iniziata nel 2004 e il CRO ha attuato le seguenti attività volte alla promozione della salute e del benessere della persona:

- Collaborazione con il SPP aziendale, sulla base delle esigenze emerse dalla entrata in vigore del D.Lgs. 81/08 alla realizzazione del documento della valutazioni dei rischi, ivi compresa quella dell'eventuale rischio stress lavoro correlato;
- Incremento dell'attività di mediazione dei conflitti in ambito lavorativo e di assistenza psicologica a favore dei lavoratori;
- Erogazione di interventi formativi sulla prevenzione del rischio stress lavoro correlato in alcuni corsi per piccoli gruppi omogenei di neo assunti per l'anno 2009 all'interno di quanto disposto dal D.Lgs 81/08;
- Proseguimento delle attività del Comitato guida multidisciplinare (delibera del direttore generale n.293 del 01.12.2008);
- Collaborazione all'organizzazione del Convegno ECM: "Il benessere del lavoratore tra stress lavoro correlato e Prevenzione" che si è tenuto in data 6 ottobre al CRO;

- Redazione di un progetto preliminare per il benessere globale dei lavoratori che riguardi promozione del benessere, prevenzione dei fenomeni di stress, formazione ed empowerment del personale, percorsi strutturati di consulenza, supporto e mediazione dei conflitti per gruppi di lavoro, servizio psicologico per i dipendenti. Tale progetto è stato anticipato nel poster presentato alla XIII Conferenza Nazionale HPH.
- In data 12 ottobre 2009 ha preso avvio il progetto di Formazione sul Campo accreditato ECM per il team infermieristico dell'ARTI, da titolo "Empowerment dell'operatore: dalla mediazione dei conflitti alla riqualificazione professionale in un team di lavoro". Il progetto soddisfa i requisiti HPH per l'aspetto riguardante il benessere dei lavoratori e quanto richiesto e disposto dal D.Lgs. 81/08 in tema di prevenzione del rischio stress lavoro correlato.
- In collaborazione con la rete regionale HPH, il CRO ha partecipato alla stesura del progetto proposto in sessione parallela alla 17th International Conference on Health Promoting Hospitals and Health Services (HPH), dal titolo "Hospitals and Health services without Wallsnew services, new partnerships, new challengers for health promotion" svoltasi a Creta dal 6 all'8 maggio 2009.
- Partecipazione alla XIII conferenza nazionale HPH tenutasi a Reggio Emilia dal 24 al 26 settembre 2009, tramite la presentazione di 12 abstract inseriti negli atti della conferenza, di cui 9 accettati come poster e 3 come comunicazione orale; coinvolgimento di altri nuovi professionisti rispetto a quelli precedenti nella presentazione di progetti ed esperienze nell'istituto, declinati secondo i principi HPH, per un totale di 12 progetti.
- Sulla base della partecipazione alle conferenze nazionali HPH si evidenzia che il coinvolgimento e la sensibilità dell'istituto in tema HPH sono sensibilmente aumentati negli ultimi tre anni, coinvolgendo sempre più professionisti di aree e settori diversi in progetti di promozione della salute per i pazienti e lavoratori.

ATTIVITÀ DELLA  
DIREZIONE AMMINISTRATIVA



*Per il periodo dal 01/01/2008 al 31/10/2009*

**Direttore Amministrativo: Dr.ssa Loretta Menegoz**



*A partire dal 01/11/2009*

**Direttore Amministrativo: Dr. Claudio Colussi**

tel. 0434 659785

### **S.O.C. Programmazione e Controllo di Gestione**

Ufficio Affari Generali e Legali

Ufficio Bilancio

Ufficio Controllo di Gestione

Direttore Dr. C. Colussi

Dirigente Responsabile Dr. A. Faldon

Dirigente Responsabile Dr.ssa R. Cattaruzza

Dirigente Responsabile Dr.ssa C. Andreetta

### **S.O.C. Gestione Risorse Umane**

Direttore Dr. C. Colussi

### **S.O.C. Tecnologie ed Investimenti**

Ufficio Provveditorato-Economato

Ufficio Tecnico

Ufficio Sistema Informativo-Informatico

Direttore Ing. E. Greatti

Dirigente Responsabile ad interim Ing. E. Greatti

Nel corso del 2009 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;
- 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.

*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";
- partecipazione al processo di centralizzazione degli acquisti che ha comportato l'introduzione della fatturazione diretta all'Ente da parte del Centro 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 2008 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 2008;
- raccolta e trasmissione dei flussi informativi ministeriali – Modelli economici (CE, SP e unitamente al controllo di gestione LA);
- verifica e collaudo della parametrizzazione del sistema contabile per l'introduzione a regime del nuovo piano dei conti a partire dal 1 gennaio 2009 oltre al supporto fornito anche agli altri uffici amministrativi per la corretta imputazione contabile delle varie operazioni di gestione.

*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 a tutte le fasi del processo di budget, predisponendo le relative schede, prendendo parte alle negoziazioni e verificando periodicamente i risultati raggiunti;
- ha dedicato parte delle attività al miglioramento della qualità dei dati di attività (cup-web, g2 clinico, ecc.) e di costo (personale e consumi di prodotti sanitari);

- ha utilizzato i sistemi informativi implementati da Insiel nel corso del 2009;
- ha gestito in modo sistematico il sistema di reporting integrandolo con nuove informazioni sintetiche e di dettaglio richieste dalle direzioni, dagli uffici e dai diversi responsabili di struttura;
- ha presentato periodicamente la reportistica direzionale al consiglio di direzione;
- ha rispettato le scadenze relative ai flussi informativi richiesti dal Ministero (modello LA) e dalla Regione (monitoraggio linee progettuali, monitoraggio libera professione ecc.);
- ha supportato il comitato di valutazione nello svolgimento delle attività connesse alla valutazione degli obiettivi finalizzati all'erogazione della retribuzione di risultato del personale dipendente.

### **S.O.C. Gestione Risorse Umane**

Nell'ambito delle POLITICHE DEL PERSONALE l'Istituto nel corso del 2009:

- ha proseguito il processo di deprecarizzazione per le figure previste ed autorizzate, dando avvio alle procedure di stabilizzazione delle 11 figure professionali previste, giusta deliberazione n.49 del 19/02/09; la procedura, tuttavia, è andata deserta;
- ha assunto i vincitori dei concorsi espletati nel dicembre 2008;
- ha espletato i concorsi sia per le assunzioni programmate sia per le cessazioni intervenute in corso d'anno, al fine di garantire la funzionalità dei servizi;
- ha effettuato le assunzioni necessarie, almeno fino a quando non sono intervenute le limitazioni previste dalla Deliberazione della Giunta Regionale n.2335 del 22/10/2009;

Nel complesso sono state assunte n.16 unità a tempo indeterminato e n.19 a tempo determinato; le cessazioni sono state n.22 per i tempi indeterminati e n.7 per i tempi determinati. Il saldo relativo al personale stabile è stato dunque negativo per n.6 unità; nel complesso, invece, il saldo è positivo per n.6 unità (nelle quali, tuttavia, sono comprese anche le sostituzioni di personale a tempo indeterminato temporaneamente assente).

Nel corso del 2009 sono stati attribuiti n.2 incarichi di Struttura Operativa Complessa (più precisamente: n.1 Direttore SOC Radiologia e n.1 Direttore SOC Chirurgia Generale).

In totale nell'anno 2009 ci sono stati 26 rapporti in somministrazione (dato complessivo, quindi contando sia i rapporti nati ante 2009 e protrattisi nell'anno seguente, sia i rapporti nati nel 2009 e che si protraggono anche nel 2010).

In corso d'anno è stato avviato ed in buona misura realizzato il progetto di sperimentazione per inserimento O.S.S. con formazione complementare.

L'ufficio ha svolto tutte le attività connesse alla gestione del personale; è stata migliorata la gestione di alcuni adempimenti previsti dalle prime leggi c.d. Brunetta (DL 112/2008 e L 69/2009) ed è iniziato lo studio degli interventi di adeguamento al più recente D.Lgs. 150/2009 di riforma organica del pubblico impiegato.

### **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 2009 sono stati ordinati beni per un totale di circa 1.900.000 Euro IVA inclusa e, con riferimento alle apparecchiature di alta tecnologia, si è dato corso alla procedura di gara per l'acquisto di un acceleratore lineare (gara bandita il 18.11.2009 per un importo di circa 2.800.000 Euro)

#### *Interventi edili ed impiantistici effettuati nel corso dell'anno 2009*

A seguito della deliberazione del Direttore Generale n. 140 del 14.11.2007, con la quale è stata disposta l'aggiudicazione definitiva dei lavori per la riorganizzazione del blocco degenze all'ATI Cooperativa di Costruzioni Modena - Cooperativa Cellini di Prato, sono proseguiti i lavori di ampliamento e messa a norma antisismica

ed impiantistica dell'Istituto, avviati nel mese di marzo 2008.

Con riferimento ai lavori di ampliamento e ristrutturazione sono state completate le strutture edili del corpo di ampliamento, si sono realizzati i nuovi spogliatoi del personale ed è stata completata l'area di iniettorato al primo piano del corpo di collegamento. In relazione ai lavori di adeguamento e messa a norma si sono realizzate opere relative all'irrigidimento verticale del corpo degenze (fino al III piano) e dei nuclei resistenti verticali delle scale di emergenza, oltre ad alcuni interventi di irrigidimento orizzontale nel solaio posto fra piano terra e primo piano.

I cantieri relativi ai lavori di adeguamento del blocco degenze sono stati gestiti in modo da poter garantire i livelli di attività assistenziale programmati. L'importo complessivo delle opere prodotte al 31.12.2009 ammonta al 48% dell'importo complessivo di progetto (13% al 31.12.2008).

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

Con riferimento alla progettazione del Campus per ricercatori, si sono concluse le procedure di gara relative all'affidamento dell'incarico professionale di servizi di ingegneria e architettura (progettazione definitiva ed esecutiva; direzione lavori, misura e contabilità) aggiudicata con deliberazione del Direttore Generale n. 275 del 29.12.2009.

Altre attività di un certo impegno hanno riguardato bandi di gara per progettazione ed esecuzione lavori relativi a: ampliamento parcheggi pazienti, approntamento di una biobanca, ristrutturazione segreterie di dipartimento laboratori, ristrutturazione sala ecografica e ristrutturazione locali del nuovo sistema telecomandato presso la Radiologia.

#### *Sistemi informativi*

Il 2009 ha visto lo sviluppo di alcuni nuovi sistemi informativi, in linea con le direttive regionali, tra i quali si evidenziano:

- **avvio del sistema ADT per la gestione dei ricoveri e del sistema di order entry:** la gestione dei ricoveri con il nuovo sistema ADT e l'avvio contestuale del sistema di order entry hanno consentito di migliorare la modalità di richiesta degli esami verso i laboratori ed il ritorno dei risultati verso i richiedenti;
- **avvio della gestione informatizzata degli atti amministrativi:** è stato avviato il sistema di gestione informatizzata degli atti, con il quale è stata introdotta la firma digitale delle determinazioni dirigenziali e delle proposte di deliberazione.
- **firma digitale dei referti:** è stato avviato presso i laboratori di Chimica Clinica e Patologia Oncologica, e presso la Gastroenterologia, la Medicina Nucleare e la Radiologia, il processo di firma digitale dei referti, con archiviazione sostitutiva;
- **ricetta virtuale:** è stata avviata la sperimentazione, come centro pilota nazionale, delle prescrizioni di prestazioni specialistiche tramite ricetta virtuale, grazie ad un software distribuito in ambito SISSR.

#### *Altri processi amministrativi*

Si è proseguito nella sperimentazione della logistica centralizzata, estendendo in Area Vasta Pordenonese le attività di gestione dei beni economici e sanitari: si sono inclusi i farmaci non oncologici nella gestione centralizzata.

Si è proseguito nell'utilizzo delle funzionalità del software a supporto dell'intero ciclo di approvvigionamento dell'Ente (dalla richiesta del bene, consegna al reparto utilizzatore e conseguente addebito dei costi da parte del CSC), chiedendo alcuni miglioramenti che consentano la gestione del buffer per i farmaci e della gestione del I ciclo, funzioni essenziali per la completa esternalizzazione del magazzino.





# 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



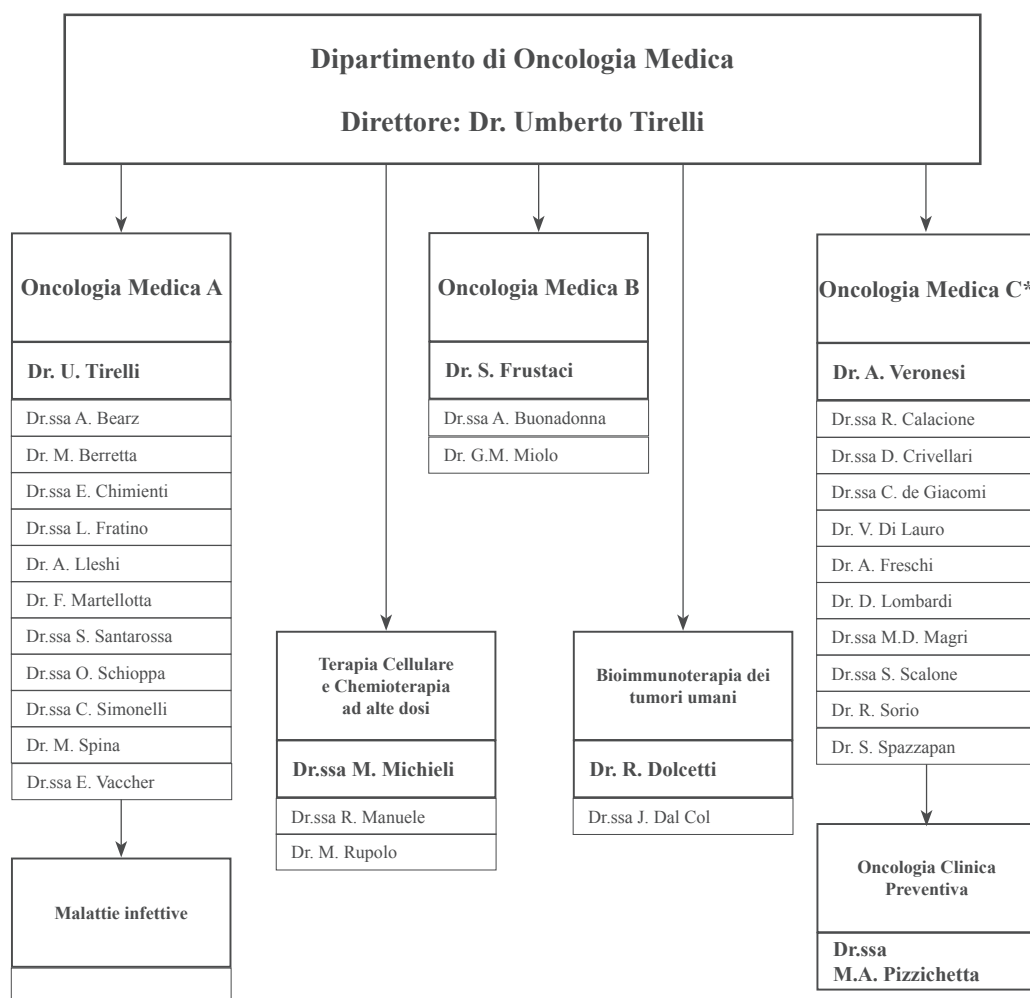
Foto 3: Aree di svago dei reparti di degenza

## 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, 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 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 (maternità dall'aprile 2009), Dr.ssa L. Fratino, Dr. A. Lleshi (sostituzione maternità dal maggio 2009), 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.ssa P.K. Nigri

**Psicologo Contrattista:**

Dr.ssa A. Giacalone

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

### Attività clinica

#### *Infezione da HIV e neoplasie HIV-correlate.*

La Tabella 1 riporta i dati relativi alla patologia HIV. Globalmente, l'attività ambulatoriale ha evidenziato nel corso del 2009, un incremento delle visite mediche totali ed un lieve decremento del numero di pazienti in terapia antiretrovirali.

#### *Assistenza domiciliare AIDS.*

Nel corso del 2009 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 15 pazienti (8 femmine e 7 maschi) per la maggior parte cittadini extracomunitari residenti nella nostra provincia. Globalmente sono state eseguite un totale di 1031 prestazioni, fra cui monitoraggio della aderenza alla terapia antiretrovirali nei pazienti naive e experienced, monitoraggio della tossicità secondaria a chemioterapia antitumorale; 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 2009 il numero dei ricoveri ordinari è 2630. Il numero di ricoveri in regime di day hospital è stato conteggiato assemblato come unica attività del Dipartimento di Oncologia Medica; nel totale i ricoveri in regime di day hospital sono stati 851 per l'Oncologia Medica A più 143 per l'Oncologia Medica B (tot: 994), che non è possibile confrontare con



l'anno precedente perchè si è scorporata l'Oncologia Medica C, che è confluita in un altro dipartimento. Le visite mediche ambulatoriali, conteggiate per l'Oncologia Medica A, sono 5031, mentre le prime visite sono pari a 324. Le sedute di chemioterapia (conteggiate solo per l'oncologia Medica A) sono pari a 3318, in lieve aumento rispetto l'anno precedente (Tabella 2).

#### *Patologia CFS.*

Nel corso del 2009, la sindrome da fatica cronica ha continuato ad essere oggetto di interesse da parte della S.O.C., uno dei tre centri di riferimento nazionale individuati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Globalmente vi è stato un lieve decremento dell'attività ambulatoriale sia in termini di visite totali che di prime visite (84 visite rispetto alle 125 del 2008).

#### **Attività scientifica**

Le principali patologie sulle quali verte l'attività di ricerca della S.O.C. 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 2009 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 specificatamente 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. Esso intende 1) favorire una standardizzazione di percorsi terapeutici differenziati 2) ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della chemioterapia, con miglioramento dell'outcome dei pazienti "fit" e riduzione delle tossicità nei fragili non suscettibili di chemioterapia.

Vengono arruolati nel programma i pazienti di età  $\geq 70$  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.

Durante il periodo indicato (2009) 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, a dicembre 2009 sono stati valutati 448 pazienti anziani:

TIPO DI TUMORE	NUMERO
Ca mammella:	167
NHL - MM:	87
Ca polmone	51
Ca rene:	36
Ca ORL	22
Ca Urologici	29
Altre patologie	56
<b>TOTALE</b>	<b>448</b>

#### Obiettivi raggiunti

- È stata completata la raccolta dei dati a cura dell'Unità di 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.

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

Sono state create due biobanche parallele presso la SOS di Microbiologia e presso la SOS 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.

- 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 prevede:

- 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.

Prosegue l'attività relativa al trattamento del TUMORE POLMONARE. Sono attivi svariati 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 CP 751,871, il Tovok, l'Erlotinib in prima linea di trattamento, Vargatef (BIBF1120), l'ASA 404, Erbitux. Prosegue l'arruolamento nel protocollo di radioterapia concomitante alla chemioterapia per pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio localmente avanzato, protocollo di fase I per ricerca della dose massima di chemioterapia da associare alla radioterapia con tecnica TAC assistita.

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 riferiti all'ambulatorio geriatrico, come primo screening e la loro risposta alle terapie seguita anche alla luce delle loro caratteristiche biologiche/patologiche.

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 all'approvazione di 2 nuovi farmaci TKI (Sunitinib 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 un notevole esperienza nella gestione clinica della malattia neoplastica renale e attuino un corretto follow-up del paziente.

Nel nostro istituto si offre ai pazienti affetti da carcinoma renale avanzato un programma terapeutico innovativo comprensivo di terapie sperimentali e non con scelta terapeutica individualizzata secondo i criteri prognostici.

Il programma prevede i seguenti approcci:

- Pazienti a prognosi favorevole, non pretrattati con età <70 anni, terapia con IL2 ad alte dosi;
- Pazienti a prognosi sfavorevole non pretrattati con età <70 anni, terapia sperimentale di combinazione all'interno dello studio di fase III: Everolimus + Bevacizumab versus bevacizumab +IFN oppure TKI come da terapia standard;
- Pazienti in fallimento ad un primo trattamento con TKI, è aperto il protocollo sperimentale Sorafenib versus Axitinib.
- Pazienti con età >70 anni pretrattati con immunoterapia e non (non idonei all'immunoterapia) trattamento con nuovi TKI;
- Pazienti non più responsivi agli inibitori di TKI (Sunitinib/Sorafenib), programma ad accesso allargato con Everolimus compassionevole.

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

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

	2008	2009
<i>Attività ambulatoriale</i>		
Visite mediche	1265	1344
Prime visite	62	83
N. pazienti in terapia antiretrovirale	426	412
<i>Attività di reparto</i>		
N° pazienti ricoverati	50	34
<i>N. nuovi soggetti/anno</i>		
Sieropositivi	98	77
AIDS	36	24
Tumori HIV-associati	61*	39*

\*23 AIDS-defining (NHL,SK)

**Tabella 2: Patologia neoplastica e CFS**

	2008	2009
<i>ATTIVITÀ DI REPARTO</i>		
N. pazienti ricoverati		
Ricoveri complessivi <sup>o</sup>	2630	1782
<i>ATTIVITÀ AMBULATORIALE</i>		
<i>Patologia oncologica</i>		
Visite mediche	12077	5031 ♦
Prime visite	831	324 ♦
Day Hospital	2105*	994 (A+B)
N. cicli chemioterapia	2829	5092 ♦(1)
Terapie di supporto	N/A	388
<i>CFS</i>		
Visite mediche	125	84
Prime visite	76	60

\* Il numero dei day hospital è stato conteggiato tenendo conto del numero complessivo Dipartimentale, Oncologia Medica A + B

<sup>o</sup> Il numero dei ricoveri è stato conteggiato tenendo conto del numero complessivo Dipartimentale, in quanto non è possibile separare i dati

♦ Solo per l'Oncologia Medica A, (1) di cui 1618 chemioterapie intravescicali non conteggiate gli anni scorsi.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*, 2009 Feb 5; 113(6): 1213-24. Epub 2008 Oct 27.
- Tirelli U, Bearz A. Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective. *Ann Oncol*. 2009 Aug; 20 (8): 1445.
- Giacalone A, Talamini R, Fratino L, Simonelli C, Bearz A, Spina M, Tirelli U. Cancer in the elderly: the caregivers' perception of senior patients' informational needs. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Sep-Oct; 49(2): e 121-5.
- Chimenti E, Spina M, Vaccher E, Tirelli U. Management of immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin lymphoma Myeloma*. 2009 Oct; 9(5):353-64.
- Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, Van't Veer MB, Noordijk EM, Kluin-Nelemans JC, Lampka E, Thomas J, Lugtenburg PJ, Viterbo L, Carde P, Hagenbeek A, van der Maazen RW, Smit WG, Brice P, van Marwijk Kooy M, Baars JW, Poortmans P, Tirelli U, Leeksa OC, Tomsic R, Feugier P, Salles G, Gabarre J, Kersten MJ, Van Den Neste E, Creemers GJ, Gaillard I, Meijnders P, Tertian G, Reman O, Muller HP, Troncy J, Blanc M, Schroyens W, Voogt PJ, Wijermans P, Rieux C, Fermè C, Henry-Amar M; EORTC-GELA H8 trial Group. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controller trial. *Lancet Oncol*. 2009 Dec; 10(12):1160-70. Epub 2009 Oct 12.

# 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, attivata nel marzo 2007, si è avvalsa della collaborazione del personale medico dell'area di Degenza dell'Oncologia Medica C (Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi) e di collaborazioni da parte dell'Oncologia Medica C a livello di Day Hospital (Dr. S. Spazzapan). L'intensa attività clinico-scientifica è ben superiore alla dotazione organica e richiederà adeguamenti di personale. In termini operativi la S.O.C. ha svolto attività clinica e di ricerca sia all'interno che all'esterno dell'Istituto. L'articolazione dell'attività interna si è sviluppata a livello ambulatoriale con l'attività di day-hospital, di follow-up e di consulenza per pazienti esterni ed interni. L'attività di ricovero ordinario è stata effettuata nell'ambito della S.O.C. di Oncologia Medica C e mediante il concorso del personale medico ed infermieristico della stessa. La stretta collaborazione con l'Ufficio Clinical Trials di cui la S.O.C. ha supportato e continua a supportare personale dedicato alla Ricerca (Data-Managers e Infermiere di Ricerca) ha permesso il regolare inserimento di pazienti nei numerosi studi spontanei e collaborativi attivati.

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.

### **Attività di Ricerca Clinica**

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

- 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 ed internazionali sono state attivate nell'ambito di progetti di ricerca clinica coinvolgenti nuovi farmaci biologici per il trattamento adiuvante, di prima e di seconda linea del cancro colo-rettale.

Dall'elenco dei protocolli attivati si evince lo sforzo compiuto e l'interesse esistente per questo variegato gruppo di patologie. In particolare, la partecipazione agli studi nazionali ed 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, personale segretariale, data managers ed infermiere di ricerca afferenti 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 ad interessanti livelli in campo nazionale. Nel corso dell'anno è stato anche attivato uno 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 di chemioterapia adiuvante, cooperativo italiano a cui partecipano 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.

È inoltre proseguito lo studio spontaneo di dose-finding con una tripletta innovativa (DOC) nella fase avanzata. La definizione della MTD e quindi della dose consigliata per l'utilizzo clinico, permetterà di attivare una successiva fase II cooperativa multicentrica eventualmente anche randomizzata in combinazione o meno con agenti biologici.

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 una induzione di chemioterapia con successiva rivalutazione, una fase radio-chemioterapia e successiva rivalutazione a scopo neoadiuvante pre-chirurgico.

Dal punto di vista scientifico, rilevante è stata la collaborazione con i Gruppi cooperativi nazionali, Italian Trials in Medical Oncology (ITMO), Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente (GISCAD), con la partecipazione a diversi studi sulle neoplasie del colon-retto e dello stomaco. Il responsabile della S.O.C. è membro del consiglio direttivo dell'ITMO. 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 afferenti al CRO. Questa riconosciuta attività è uno dei punti di forza dell'Istituto nell'ambito di queste neoplasie. Infatti, sono proseguite le collaborazioni scientifiche nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group per gli studi cooperativi sia sui sarcomi delle parti molli che dell'osso.

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

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



Nell'ambito dei sarcomi viscerali i Gastro-intestinal Stromal Tumors (GIST) rappresentano sempre una componente di particolare interesse. È proseguito l'arruolamento ed il follow-up di pazienti inseriti negli studi internazionali prospettici. È proseguito lo studio europeo adiuvante nell'ambito dell'EORTC paragonante 1 anno di imatinib mesilato versus solo controllo con l'obiettivo del vantaggio in sopravvivenza. A fine anno è stato anche attivato lo studio di terza linea molecolare mirata con la nuova molecola nilotinib.

Complessivamente, dal 2000 a tutto il 2008, il numero totale di pazienti affetti da GIST e trattati al CRO si è progressivamente incrementato, attestandosi sui 20-25 nuovi casi anno. Tutti questi casi sono inseriti in un data-base prospettico e saranno fonte di interessanti osservazioni clinico-biologiche e di correlazioni fra l'andamento clinico e le diverse mutazioni del c-kit.

### **Le neoplasie rare**

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

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

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

### **Attività quantitativa**

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

Importante è stata inoltre l'attività di consulenza esterna che si esplica su cinque giornate alla settimana ed ha coinvolto sempre 1 o 2 medici. La "second opinion", sempre più frequente come richiesta di pazienti e parenti, rappresenta un notevole impegno temporale e non è adeguatamente riconosciuta a livello di tariffario regionale/nazionale. Le numerosissime consulenze esterne sono però testimonianza dell'attività di richiamo esplicata dalla Struttura stessa.

### **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 (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 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. La prima riunione ha avuto luogo a Pordenone in data 06/02/09, ha avuto come oggetto principale lo studio spontaneo di prima linea nei Sarcomi delle Parti Molli con la combinazione di antraciclina liposomiale non pegilata e ifosfamide. Lo studio sta reclutando pazienti in tutta la Regione e se ne prevede la fine nel 2011. La seconda riunione ha avuto luogo, sempre in Provincia di Pordenone, in data 27/03/09 ed è stata incentrata sugli studi attivi sui GIST, patologia rara che ha una storia relativamente breve, ma con completa rivoluzione della sua storia naturale da quando sono state introdotte le terapie a bersaglio molecolare. Gli studi aperti sono: lo studio di prima linea con Nilotinib vs imatinib e lo studio (EORTC) di Chirurgia adiuvante ad imatinib (v. elenco protocolli). La terza riunione ha avuto luogo in Provincia di Treviso in data 11/09/09 ed è stata incentrata sugli studi in atto ed in programmazione nel carcinoma gastrico.

### Progettualità 2010

La progettualità per il 2010, prevede, all'interno del CRO, ancora un maggior impegno clinico-scientifico ed assistenziale se sarà garantita la necessaria presenza di figure professionali strutturate e continuando la collaborazione multidisciplinare con le altre S.O.C. coinvolte nel trattamento delle stesse patologie e con quella di Oncologia Medica C con la quale esistono importanti e stretti collegamenti operativi, culturali e di interesse scientifico.

All'esterno del CRO, mediante la connotazione coordinamento in ambito di area vasta provinciale, si attiveranno protocolli comuni e progetti condivisi per una sempre maggiore integrazione del trattamento oncologico.

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

### Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, Corona G, De Mattia E, BIASON P, Buonadonna A, Toffoli G. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2457-65. Epub 2009 Apr 13.
- Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Casali, P. G., Jost, L., Sleijfer, S., Verweij, J., Blay, J. Y., [as member of ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna, A., and Frustaci, S. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4[Suppl 4], iv132-iv136.2009.
- Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Casali, P. G., Jost, L., Reichardt, P., Schlemmer, M., Blay, J. Y., [as member of ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna, A., and Frustaci, S. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4[Suppl 4], iv64-iv67. 2009.
- Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. Van Cutsem, Eric, Kohne, Claus Henning, Hitre, Erika, Zaluski, Jerzy, Chang Chien, Chung

Rong, Makhson, Anatoly, D'Haens, Geert, Pinter, Tamas, Lim, Robert, Bodoky, Gyorgy, Roh, Jae Kyung, Folprecht, Gunnar, Ruff, Paul, Stroh, Christopher, Tejpar, Sabine, Schlichting, Michael, Nippgen, Johannes, Rougier, Philippe, [and Frustaci, S. as investigators of the CRYSTAL trial]*New Engl J Med*, 360[14], 1408-1417. 2009.

## 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 della Struttura Operativa e sue funzioni clinico-scientifiche

La S.O.S.D. di Terapia Cellulare e Chemioterapia ad Alte Dosi si colloca nel Dipartimento di Oncologia Medica (OM) 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 transazionale 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 vaccinatoria 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 OM. Il personale infermieristico e gli Operatori Sanitari addestrati e che seguono un percorso specifico di aggiornamento continuo per i programmi di Terapia cellulare è condiviso con il Dipartimento di OM.

### Attività clinico-scientifica per il 2009

- **Nel 2009, 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 2009 a cura della I.P. I. Sartor e del dr. M. Rupolo ed è quindi 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 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 conseguita **nel Dicembre 2009 la Certificazione ISO 9001:2008** relativa ai percorsi di qualità e sicurezza delle prestazioni erogate nell'ambito dell'UOS TCAD.
- Prosegue il progetto di ricerca sull'applicazione dell'autotrapianto in soggetti con infezioni 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 dal GICAT di utilizzo dell'APSCT come terapia di consolidamento in **prima linea in HIV-Ly** con IPI sfavorevole (**linea di ricerca 3 e 5**).
- Prosegue il programma di autotrapianto modulato nell'anziano con un totale di **108 casi** di trapianto in pazienti con età superiore ai 60: (**linea di ricerca 3**). La casistica in pazienti con età superiore ai 60 anni copre quindi circa **il 30% delle procedure di APSCT**.
- Proseguono gli studi sui nuovi farmaci nel mieloma con adesione allo "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".

### Risultati Scientifici Rilevanti

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

Sono stati finora sottoposti a APSCT un totale di **39 pazienti** con patologia onco-ematologica e infezione da HIV confermando il CRO quale centro con la **maggior esperienza in Europa**.

Per quanto riguarda i casi di HIV-Ly, si è concluso lo studio prospettico multicentrico nell'ambito del **Gruppo GICAT** che ha dimostrato i limiti e l'utilità del trapianto autologo (APSCT) nei pazienti refrattari o ricaduti affetti da Linfomi HIV correlati (Re et al Blood 2009). La valutazione di fattibilità ed efficacia del APSCT nei pazienti con HIV-Ly è stato oggetto di due studi Europei sponsorizzati dall'EBMT che sono stati realizzati utilizzando i dati del Registro **EBMT-WP**. Il primo studio ha analizzato i dati di efficacia, tossicità e sopravvivenza relativi a 68 pazienti arruolati e trattati in 20 Istituzioni Europee (Balsalobre et al, JCO 2009). Mentre il secondo ha presentato un'analisi retrospettiva e comparativa tra un gruppo di pazienti affetti da linfoma in HIV ed un gruppo di controllo di pazienti affetti da linfoma non Hodgkin, ma sieronegativi con caratteristiche cliniche omogenee (Diez-Martin et al, Blood 2009).

**Al CRO** sono stati valutati 50 pazienti consecutivi con HIV-Ly ricaduto o refrattario ma prevalentemente per la presenza di altre co-morbilità, solo 27 soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio GICAT. Vista la precedente esperienza negativa con altri regimi di salvataggio, abbiamo proposto l'APSCT a tutti i pazienti esclusi dal GICAT come terapia compassionevole. La casistica globale è stata valutata e sono stati analizzati i fattori predittivi per l'outcome e per la possibilità di concludere il percorso di salvataggio con l'autotrapianto nonostante le co-morbilità. I risultati saranno oggetto di un lavoro che verrà sottoposto per pubblicazione nel 2010.

#### Autotrapianto in pazienti con linfoma ed età superiore a 60

Recenti evidenze hanno suggerito che pazienti anziani altamente selezionati trattati con APSCT in termini di sopravvivenza godono di benefici simili a quelli dei pazienti più giovani. Nel 2002, per selezionare in maniera obiettiva i pazienti avviabili al trapianto, abbiamo progettato al CRO un approccio Trapiantologico dell'anziano (65-75 anni) affetto da NHL aggressivo in ricaduta, derivato dall'esperienza dell'utilizzo di una valutazione

multidimensionale geriatrica tipo CGA. Lo studio è tuttora in corso. Finora 18 pazienti con **rischio standard** sono stati sottoposti ad APSCT. **Nessun caso di TRM è stato osservato.**

#### Progettualità della S.O.S.D. per il 2010

- Prosecuzione degli studi già avviati negli anni precedenti e analisi dei risultati ottenuti dalle procedure di Autotrapianto già effettuate negli anni 2000-2009
- Adesione e promozione di studi clinici prospettici e retrospettivi nell'ambito GITMO ed EBMT .
- Collaborazione con l'Unità Operativa Complessa di Ortopedia dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone per valutare fattibilità e sicurezza di procedure di terapia cellulare rigenerativa ossea.
- 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 normativa europea di accreditamento dei centri TMO secondo i requisiti dettati dal JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT EBMT).
- Per il triennio 2009-2011: pianificazione di un programma di terapia cellulare che prevede lo studio dei fattori limitanti la messa in circolo di progenitori emopoietici CD 34 positivi in misura adeguata al loro utilizzo clinico.
- Per il triennio 2010-2012: Studio della ricostituzione immunologica post trapianto in soggetti HIV negativi e positivi in preparazione ad un 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.

#### RIEPILOGO QUANTITATIVO DEL'ATTIVITÀ

**Tabella riassuntiva 2000-2008: Procedure di autotrapianto**

Patologie	2008	2009
LNH	13	11
LH	6	10
MM	18	11
Tumori solidi /altro	1	0
LH /LNH HIV	5	3
Mielomi HIV	1	0
M. di Crohn / T rigenerative	-	3
<b>TOTALE</b>	<b>44</b>	<b>38</b>
<b>Raccolte aferetiche</b>	57	40
Espianti di midollo	0	3

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.

**Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abbruzzese L, Ferremi P, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009 13;:1306-1313.
- Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, Rosselet A, Conde E, Varela R, Cwynarski K, Gabriel I, Genet P, Guillerm G, Allione B, Ferrant A, Biron P, Espigado I, Serrano D, Sureda A. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2192-8. Epub 2009 Mar 30. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3263.
- Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, Conde E, Rosselet A, Gabriel I, Varela R, Allione B, Cwynarski K, Genet P, Espigado I, Biron P, Schmitz N, Hunter AE, Ferrant A, Guillerm G, Hentrich M, Jurado M, Fernández P, Serrano D, Rossi G, Sureda A; European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):6011-4. Epub 2009 Mar 23.
- Lorenzon D, Perin T, Bulian P, De Re V, Caggiari L, Michieli M, Manuele R, Spina M, Gattei V, Fasan M, Tirelli U, Canzonieri V. Human immunodeficiency virus-associated precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma: report of a case and review of the literature. *Hum Pathol*. 2009 Jul;40(7):1045-9. Epub 2009 May 7.

## Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

# Bioimmunoterapia dei Tumori Umani

### Personale clinico-scientifico



**Dirigente Medico Responsabile: Dr. R. Dolcetti**

Dirigente Biologo:

Dr.ssa. J. Dal Col

Dottorandi:

Dr.ssa. D. Martorelli

Specializzandi:

Dr.ssa E. Pasini

Borsisti:

Dr.ssa G. Giunti, Dr.ssa K. Mastorci,

Dr.ssa E. Muraro

Tesisti:

E. Ros

### Articolazione e funzioni clinico-scientifiche

La S.O.S.D. è preposta allo sviluppo e trasferimento in campo clinico di terapie biologiche e immunologiche in pazienti affetti da tumore, con particolare riferimento alle forme associate ad agenti infettivi. Sia per quanto riguarda le strategie di bioterapia che gli approcci di immunoterapia innovativi, la S.O.S.D. provvede inoltre a sviluppare e validare nuovi test di valore diagnostico e/o predittivo atti a monitorare con le più adeguate modalità le risposte biologiche ed immunologiche indotte nei pazienti trattati. In virtù di tali peculiarità, la S.O.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. L'attività si inserisce nell'ambito delle linee di ricerca istituzionali 3, 4 e 5.

### Tecnologie e apparecchiature più significative in possesso della Struttura 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.

### Attività clinico-scientifica per il 2009

L'attività di ricerca nel 2009 è stata focalizzata sulle seguenti tematiche:

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

Il progetto si prefigge di sviluppare nuovi vaccini idiotipici ricombinanti applicabili a distinti subset di linfomi/leucemie esprimenti idiotipi molecolarmente correlati. I risultati finora ottenuti in vitro indicano come le proteine idiotipiche VK3-20 e VK3-15, preferenzialmente espresse da linfoproliferazioni HCV-associate, 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 2009, in collaborazione con il Dr. F. Buonaguro (Istituto Pascale di Napoli) è stata condotta un'ana-



lisi multiparametrica delle risposte dell'immunità innata ed adattativa allo stimolo indotto ex vivo da VK3-20 ricombinante in soggetti HCV+ e HCV-. I risultati ottenuti dimostrano la capacità del peptide VK3-20 di indurre l'attivazione delle cellule dell'immunità innata, sia in soggetti di controllo che HCV+, momento propedeutico essenziale per l'induzione successiva del sistema immunitario adattativo specifico. Il pattern secretorio di citochine osservato indica l'induzione specifica di citochine Th2, suggerendo l'attivazione preponderante della componente umorale della risposta immunitaria. Utilizzando la proteina VK3-20 ricombinante prodotta da Areta International secondo modalità GMP sono proseguiti gli esperimenti condotti in modelli animali in collaborazione con il Dr. Rosato (Università di Padova) tesi a valutare le proprietà immunogeniche in vivo di tali proteine. Tali esperimenti hanno evidenziato la capacità di VK3-20 di indurre risposte umorali che, in seguito ad immunizzazioni ripetute, comprendono anticorpi in grado di riconoscere cellule VK3-20+ in citofluorimetria e pertanto potenzialmente utili ai fini dell'induzione di risposte cliniche obiettive. I risultati di tali studi nel modello animale saranno funzionali al completamento della documentazione necessaria per l'ottenimento delle previste autorizzazioni per l'avvio della sperimentazione clinica.

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

Studi precedenti hanno dimostrato che gli isomeri dell'acido retinoico (RA) inducono una marcata risposta antiproliferativa sia nei confronti di colture primarie che di linee cellulari derivate da MCL. Più recentemente è stato osservato come l'IFN- $\alpha$  incrementi l'effetto antiproliferativo di RA tramite una marcata up-regulation degli inibitori del ciclo cellulare p27<sup>Kip1</sup> and p21<sup>WAF1/Cip1</sup>. La combinazione RA/IFN- $\alpha$  si è rivelata anche in grado di indurre anche apoptosi caspasi-dipendente, mentre il pre-trattamento con 9-cis-RA+IFN- $\alpha$  sensibilizza cellule di MCL all'apoptosi indotta da death receptor ligands quali TRAIL. Al fine di chiarire i meccanismi responsabili dell'attività pro-apoptotica di RA+IFN- $\alpha$ , utilizzando la tecnologia dei microarrays di oligonucleotidi sono stati effettuati esperimenti tesi ad identificare geni trascrizionalmente modulati da RA+IFN- $\alpha$  e presumibilmente coinvolti nella promozione dell'apoptosi in cellule di MCL. Le analisi finora condotte hanno consentito di identificare alcuni geni candidati di particolare interesse tra cui i geni codificanti per la Phospholipid Scramblase-1 e Noxa. Nel corso del 2009 è stata validata mediante immunoblotting l'up-regulation di Noxa indotta dalla combinazione RA+IFN- $\alpha$ . Tale trattamento induce anche la formazione di alterazioni conformazionali attivanti le proteine pro-apoptotiche Bak e Bax, unitamente all'attivazione di caspasi 8 e 9, indicando il simultaneo coinvolgimento sia della via apoptotica estrinseca che di quella intrinseca/mitocondriale. Inoltre, la combinazione RA/IFN- $\alpha$  riduce i livelli di espressione di due proteine anti-apoptotiche (Bcl-xL e Bfl-1) appartenenti alla famiglia Bcl-2. Tali risultati indicano pertanto come RA/IFN $\alpha$  sposti l'equilibrio tra promotori ed inibitori dell'apoptosi verso un'attivazione della macchina apoptotica. È stato inoltre dimostrato che il silenziamento di Noxa tramite siRNA riduce l'entità di apoptosi indotta da RA/IFN $\alpha$  indicando che Noxa probabilmente gioca un ruolo importante nel mediare tale effetto. Sono attualmente in corso ulteriori studi tesi ad approfondire i meccanismi attraverso i quali Noxa contribuisce all'apoptosi indotta da RA/IFN $\alpha$ , con particolare riferimento all'identificazione delle vie di trasduzione del segnale cellulare coinvolte in tale fenomeno.

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

Nel corso del 2009 è stata completata la genotipizzazione in alta risoluzione degli alleli HLA-A e -B in 82 pazienti italiani affetti da carcinoma indifferenziato del rinofaringe (UNPC), una delle più ampie casistiche studiate in una zona non endemica per tale neoplasia. I risultati sono stati valutati in rapporto a quelli derivati da un gruppo di controllo costituito da 286 donatori di midollo osseo, omogenei per sesso, fascia di età e provincia di nascita. Lo studio ha dimostrato come gli alleli A\*0201, B\*1801, e B\*3501, noti per presentare in modo efficiente epitopi di EBV, siano significativamente ipo-rappresentati nei pazienti con UNPC. Inoltre, l'aplotipo A\*0201/B\*1801 è risultato significativamente meno prevalente nei casi, con una riduzione del 90% del rischio di sviluppare UNPC, suggerendo

un effetto additivo. L'analisi di 31 isolati di EBV italiani ha dimostrato una completa conservazione delle sequenze dei 5 epitopi A\*0201 di BARTF1 e di 7 degli 8 epitopi A\*0201 di LMP-2 analizzati. Analisi immunoinformatiche hanno consentito di stabilire che le 4 variazioni aminoacidiche identificate nell'epitopo 436-447 di LMP-2 non riducono, ma addirittura aumentano in due casi, la capacità predetta degli epitopi "varianti" di legarsi all'allele HLA-A\*0201. Lo studio ha inoltre evidenziato un significativo incremento del rischio di UNPC associato agli alleli A\*2601 e B\*4101. Questi risultati indicano che i pazienti Italiani con UNPC sono caratterizzati da un particolare profilo genotipico HLA-A e -B e suggeriscono come il minor rischio di sviluppare la neoplasia associato a particolari alleli sia probabilmente legato alla loro capacità di presentare in modo efficiente epitopi immunogenici di BARTF1 e LMP2, peraltro altamente conservati in ceppi di EBV Italiani. Tali conclusioni hanno implicazioni pratiche per ciò che attiene lo sviluppo di nuovi schemi di immunoterapia per pazienti con UNPC.

- **Associazione tra Chlamydiae e disordini linfoproliferativi**

Risultati precedenti hanno consentito di dimostrare che la stretta associazione tra linfomi degli annessi oculari (OAL) e infezione da Chlamydia psittaci (Cp) è in grado di influenzare in maniera radicale l'approccio terapeutico a queste neoplasie. Infatti, in analogia a quanto dimostrato per i linfomi gastrici associati a Helicobacter pylori, l'eradicazione del micro-organismo con terapia antibiotica specifica è in grado di indurre risposte cliniche obiettive in oltre la metà dei pazienti con OAL, anche in casi pesantemente pre-trattati. Nel corso del 2009 è stato attivato uno studio epidemiologico in collaborazione con l'Istituto San Raffaele di Milano teso a chiarire il significato dell'associazione tra infezione da Cp e OAL (prevalenza di tale associazione in diversi gruppi etnici, provenienti da diverse aree geografiche, ruolo dell'esposizione domestica od occupazionale ad animali possibili veicoli di infezione, ecc.). Si tratta di uno studio caso-controllo che prevede la somministrazione di un questionario stilato ad hoc a pazienti con diagnosi istologicamente confermata di linfoma della zona marginale degli annessi oculari e ad un gruppo di controllo costituito da pazienti con diagnosi istologicamente confermata di linfoma non-Hodgkin nodale. Si prevede di arruolare non meno di 40 casi e circa 80 controlli: tale numerosità è sufficiente per trovare un aumento staticamente significativo ( $p < 0.05$ ) di almeno due volte del rischio di sviluppare OAL per le persone esposte ad animali verso quelle non esposte. Proseguirà l'analisi dei casi arruolati nell'ambito dello studio clinico IELSG-27, che vede il CRO come riferimento per le indagini diagnostiche molecolari. I casi di OAL non responsivi alla terapia antibiotica sono in corso di valutazione per la persistenza/re-infezione da parte di Cp. È stato inoltre ottimizzato il protocollo di analisi molecolare finalizzato all'identificazione del DNA di Cp, migliorandone la sensibilità e consentendone anche l'applicazione a tamponi congiuntivali. Proseguirà inoltre lo sviluppo di nuovi protocolli di PCR per una più approfondita caratterizzazione molecolare della Cp associata agli OAL.

### **Risultati più rilevanti dal punto di vista conoscitivo e clinico-applicativo ottenuti nel 2009**

- La dimostrazione che un limitato numero di proteine Ig ricombinanti può indurre risposte immuni potenzialmente efficaci nei confronti di un ampio numero di pazienti con linfoproliferazioni HCV-correlate supporta la fattibilità di nuovi e più semplici approcci di immunoterapia. Ciò ha stimolato la formulazione di un progetto multidisciplinare teso a completare la caratterizzazione delle risposte immuni indotte da tali Ig clonotipiche ricombinanti e a disegnare e attivare un trial clinico di fase I/II per il trattamento di pazienti affetti da tali linfoproliferazioni. I risultati fin qui ottenuti hanno inoltre consentito di formulare una nuova progettualità tesa a sviluppare vaccini idiotipici ricombinanti "cross-reattivi" in quanto potenzialmente in grado di indurre risposte immuni nei confronti di vari disordini linfoproliferativi esprimenti Ig molecolarmente correlate. Tale progetto, finanziato dalla Comunità Europea, oltre al CRO (Coordinatore), vede la partecipazione del Karolinska Institute di Stoccolma e delle Università di Oslo e di Padova. Questi gruppi lavorano in stretta collaborazione

con tre Biotech specializzate con sede in Gran Bretagna (ProImmune), Olanda (Pepscan) e Italia (Areta International). Ciò consentirà un rapido trasferimento in campo clinico dei risultati ottenuti ed in particolare dei nuovi vaccini sviluppati.

- La dimostrazione che la combinazione RA/IFN $\alpha$  induce significativi effetti apoptotici in cellule di MCL stimola l'approfondimento dei meccanismi alla base di tali effetti.
- La caratterizzazione HLA-A e -B dei pazienti Italiani con UNPC suggerisce come il minor rischio di sviluppare la neoplasia associato a particolari alleli sia probabilmente legato alla loro capacità di presentare in modo efficiente epitopi immunogenici di BARF1 e LMP2, peraltro altamente conservati in ceppi di EBV Italiani. Tali conclusioni hanno implicazioni pratiche per ciò che attiene lo sviluppo di nuovi schemi di immunoterapia per pazienti con UNPC.
- I risultati conseguiti nel 2009 hanno consolidato l'associazione tra linfomi degli annessi oculari e infezione da C. psittaci grazie anche allo sviluppo di nuove metodologie di indagine molecolare che si sono rivelate altamente sensibili anche a partire da tamponi congiuntivali.

### Progettualità specifica della Struttura Operativa

- Il progetto inerente lo sviluppo di nuovi vaccini idiotipici proseguirà con la validazione di altri potenziali epitopi immunogenici di VK3-20 e con la definizione della variabilità interpaziente delle Ig clonotipiche di interesse. Proseguirà inoltre l'attività legata ad un progetto complementare, finanziato da Alleanza Contro il Cancro-ISS, teso a confermare le proprietà immunogeniche di VK3-20 in modelli animali. Saranno infine caratterizzate le proprietà immunogeniche di altre proteine idiotipiche (es. VH1-69) quali possibili vaccini "condivisi" per altri subset di neoplasie linfoidi.
- Verranno approfonditi i meccanismi responsabili dell'attività pro-apoptotica indotta da 9-cis-RA+IFN- $\alpha$  in cellule di MCL tramite identificazione e caratterizzazione dei geni trascrizionalmente modulati da tali composti e presumibilmente coinvolti nella promozione dell'apoptosi.
- Verrà analizzata l'espressione di BARF1 in altre neoplasie EBV-associate, con particolare riferimento a disordini linfoproliferativi, al fine di definire più compiutamente lo spettro di neoplasie in cui BARF1 può costituire un valido bersaglio terapeutico.
- Proseguiranno gli studi epidemiologici tesi a chiarire il significato dell'associazione tra infezione da C. psittaci e OAL (prevalenza in diversi gruppi etnici/aree geografiche, ruolo dell'esposizione domestica od occupazionale ad animali possibili veicoli di infezione). Infine, proseguirà la partecipazione della S.O.S.D. quale centro di riferimento per le indagini molecolari ad uno studio prospettico multicentrico attivato nel contesto dell'International Extra-Nodal Lymphoma Study Group (IELSG-27) teso a validare il ruolo della terapia antibiotica eradicante l'infezione da C. psittaci in pazienti affetti da OAL.

### Contributo progettuale della Struttura Operativa all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto per il 2009

La progettualità della S.O.S.D. si inserisce nelle linee di ricerca 3 e 5 dell'Istituto e si basa sia su contributi originali che sull'attività integrata e sinergica con altre S.O.C./S.O.S.D. intramurali ed extramurali. In particolare, la S.O.S.D. continuerà ad approfondire i meccanismi responsabili degli effetti antiproliferativi e pro-apoptotici della combinazione RA-IFN- $\alpha$  in linfoproliferazioni a cellule B (linea 3). Ciò con l'obiettivo finale di formulare nuovi schemi di terapia, particolarmente per pazienti anziani. Il progressivo approfondimento delle potenzialità terapeutiche dei vaccini idiotipici "condivisi" vedrà la S.O.S.D. potenzia-

re sia le interazioni intradipartimentali che quelle con S.O.C./S.O.S.D. di altri Dipartimenti. Inoltre, nell'ambito del progetto vaccini idiotipici verranno implementate interazioni di valenza applicativa con la Ditta Areta International, finalizzate all'ottenimento di Ig clonotipiche ricombinanti "clinical-grade" per l'attivazione di trial clinici di immunoterapia in Istituto. Infine, la definizione del ruolo di BAF1 come possibile bersaglio terapeutico per le neoplasie EBV-associate (linea 5) sarà effettuato grazie alle sempre maggiori sinergie con le S.O.C./S.O.S.D. afferenti al Gruppo Neoplasie ORL, la S.O.C. di Anatomia Patologica e la S.O.C. di Microbiologia. Di concerto con la S.O.C. di Epidemiologia proseguirà lo studio sui fattori di rischio associati allo sviluppo dei linfomi degli annessi oculari e in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Medica A saranno studiati gli effetti del trattamento antibiotico su casi di tale linfoma afferenti all'Istituto.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Pasini E, Caggiari L, Maso LD, Martorelli D, Guidoboni M, Vaccher E, Barzan L, Franchin G., Glohini A, De Re V, Sacchi N, Serraino D, Carbone A, Rosato A, Dolcetti R. Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma from a nonendemic area: Protective role of HLA allele products presenting conserved EBV epitopes. *Int J Cancer*. 125(6):1358-64, 2009.
- Montrone M, Martorelli D, Rosato A, Dolcetti R. Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 9(2):113-31, 2009.
- Ferreri AJ, Dolcetti R, Magnino S, Doglioni C, Ponzoni M. Chlamydial infection: the link with ocular adnexal lymphomas. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 6(11):658-69, 2009.
- Ponzoni M, Dolcetti R, Doglioni C, Ferreri AJM. Bugs and the extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa: is the future already here? *Blood*. 114(16):3499, 2009.
- Dolcetti R, De Paoli P, Serraino D. Degree of immune suppression and risk of HIV-related Hodgkin lymphoma: time points matter. *Blood*. 114(11):2354, 2009.

# Attività del Dipartimento Senologico





Foto 1: Area degenze mediche

Foto 2: spazi comuni



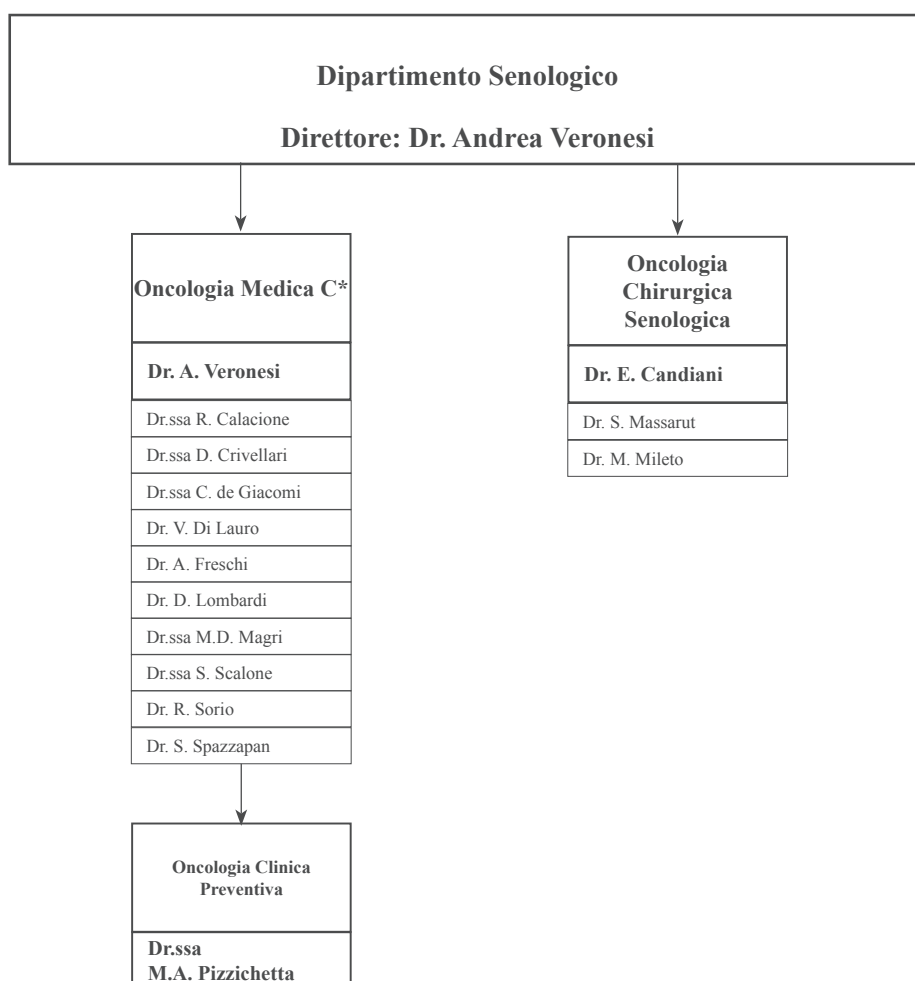
Foto 3: Intervento

## 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. E. Candiani**

Dirigenti Medici:

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

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

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

Continua l'arruolamento nel protocollo TARGIT-A, studio clinico randomizzato multicentrico della University College London, che confronta la IORT esclusiva vs la radioterapia convenzionale dall'esterno. Complessivamente sono state randomizzate 250 pazienti. Nell'insieme tra Studio Pilota e protocollo TARGIT-A, TARGIT-B sono state trattate con

radioterapia intraoperatoria circa 330 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 attivato l'utilizzo di una nuova metodica di biologia molecolare per lo studio intraoperatorio del "linfonodo sentinella" (OSNA).

È stata attivata una proficua collaborazione con l'Oncologia Sperimentale 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. intende proseguire anche con il Gruppo di diagnostica predittiva e di counselling genetico nel potenziamento del programma multidisciplinare inerente al tumore della mammella su base genetica.

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

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

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2008	2009
Chirurgia della mammella	800	862
Patologia benigna	97	252
Patologia maligna	494	505
Interventi conservativi	294	314
Biopsia di linfonodi sentinella	324	318
Linfoadenectomie ascellari complementari	46	52
Interventi radicali	200	191
di cui ricostruite	94	90
Completamento ricostruttivo mammario	48	41
IORT	31	41

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

#### Protocolli clinici di ricerca in atto

- Trial randomizzato di dissezione ascellare versus nessuna dissezione ascellare per le pazienti con carcinoma mammario con linfonodi clinicamente negativi e micrometastasi nel linfonodo sentinella: dissezione ascellare versus non dissezione ascellare. IBCSG-trial 23-01 Sentinel Node Biopsy Trial. *Responsabili: Prof. C. Rossi, Prof. E. Candiani*
- TARGIT-A Radioterapia intra-operatoria adattata al bersaglio versus radioterapia post-operatoria. *Responsabili: Prof. E. Candiani, Dott. M. Roncadin.*
- TARGIT-B – Studio internazionale randomizzato controllato per confrontare il sovradosaggio radioterapico intraoperatorio rispetto al sovradosaggio radioterapico convenzionale dopo chirurgia conservativa in donne con tumore della mammella in stadio iniziale. *Responsabili: Dott. S. Massarut, Dott. M. Roncadin.*
- Valutazione biomolecolare degli effetti della radioterapia intraoperatoria sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario. *Responsabili: Dott. G. Baldassare, Dott. S. Massarut.*

#### Progetti di Ricerca

- Attività specialistica di chirurgia plastica ricostruttiva della mammella ed applicazioni cliniche ricostruttive della lipostruttura-lipofilling secondo tecnica di Coleman e ricerca sperimentale sulle Adipose Derived Stem Cells”.

#### Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20; 361(8):766-76. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Collaborators CRO Aviano: Veronesi A, Crivellari D, Magri MD, Buonadonna A, Coran F, Borsastti E, Candiani E, Massarut S, Roncadin M, Arcicasa M, Carbone A, Perin T, Gogliani A.
- Is adjuvant chemotherapy of benefit for postmenopausal women who receive endocrine treatment for highly endocrine-responsive, node-positive breast cancer? International breast cancer study group trials VII and 12-93. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Aug; 116(3):491-500. Epub 2008 Oct 25. Pagani O, Gelber S, Simoncini E, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Crivellari D, Collins J, Lindtner J, Thürlimann B, Fey MF, Murray E, Forbes JF, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group Collaborators CRO Aviano: A. Veronesi, D. Crivellari, S. Monfardini, E. Galligioni, M. D. Magri, A. Buonadonna, S. Massarut, C. Rossi, E. Candiani, A. Carbone, R. Volpe, M. Roncadin, M. Arcicasa, F. Coran, S. Morassut
- Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the big 1-98 trial. *Ann Oncol.* 2009 Sep; 20(9):1489-98. Rabaglio M, Sun Z, Price Kn, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thürlimann B, Mouridsen H, Campone M, Forbes JF, Paridaens RJ, Colleoni M, Pienkowski T, Nogaret JM, Láng I, Smith I, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS; BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Collaborators CRO Aviano: Veronesi A, Crivellari D, Magri MD, Buonadonna A, Coran F, Borsastti E, Candiani E, Massarut S, Roncadin M, Arcicasa M, Carbone A, Perin T, Gogliani A.

# Oncologia Medica C

## Personale clinico-scientifico



### Dirigente Medico Unità Operativa Complessa: Dr. A. Veronesi

Condirettori:	Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio
Dirigente Medico 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
Specializzande:	Dr.ssa A. Russo, Dr.ssa E. Torrisi
Data Manager:	Dr.ssa G. Tabaro*, Dr.ssa E. Turchet*, Dr.ssa D. Quitadamo*, M. Oliva
Contrattiste:	Dr.ssa E. Berto*, IP S. Rosalen*

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

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

La S.O.C. comprende inoltre 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 2009**

L'entità numerica dell'attività clinica dell'Oncologia Medica C, comparata con quella svolta nel 2008 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. **1.174 ricoveri in degenza ordinaria** e, congiuntamente all'Oncologia Medica A, N. **1.974 ricoveri in regime di Day-Hospital**. In regime di DH sono state effettuate dall'Oncologia Medica C N. **5.516 somministrazioni di chemioterapia iniettiva**. La riduzione del numero di ricoveri in degenza ordinaria è riconducibile ai lavori in corso per adeguamento antisismico dell'Istituto.

Nell'ambito ambulatoriale l'attività di oncologia clinica, rivolta alle patologie di competenza, è stata svolta 5 giorni alla settimana dalle ore 8.30 alle ore 16 su appuntamento, per un totale, congiuntamente all'Oncologia Medica B fino al 1/5/2008, di N. **16.136 prestazioni ambulatoriali**.

**Tabella I: Attività di oncologia clinica**

	<b>2008</b>	<b>2009</b>
N° ricoveri ordinari	1.322	1.174
N° ricoveri DH (Senologia)	400	860
N° ricoveri DH (Altre patologie)	2.106 <sup>1</sup>	1.652 <sup>1</sup>
N° prestazioni ambulatoriali	14.210	16.136
N° chemioterapie iniettive DH	7.219 <sup>2</sup>	5.516
DRG ricoveri ordin. + DH (€)	12.614.768 <sup>1</sup>	13.650.971 <sup>1</sup>
Valore prestazioni ambul. (€)	363.776	467.195

<sup>1</sup> Congiuntamente all'Oncologia Medica A e B.

<sup>2</sup> Congiuntamente all'Oncologia Medica B.

È inoltre proseguita la sorveglianza clinica delle famiglie con predisposizione al cancro eredo-familiare della mammella e ovaio. Nel corso del 2009 sono state effettuate 335 visite per la valutazione del rischio genetico e/o sorveglianza clinica e contemporanea raccolta del siero in collaborazione con la Biobanca.

La Struttura Operativa 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'OMC collabora inoltre nel Dipartimento di Oncologia Medica 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 2009 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”**.

L'OMC è stata impegnata nell'autovalutazione dell'attività senologica nell'ambito delle procedure di accreditamento istituzionale da parte di Accreditation Canada. Il Direttore della Struttura Operativa Complessa era per questa attività leader del Team Senologico, il Dr. Sorio membro del Team Informazione.

Per quanto attiene all'**attività scientifica**, rimandando anche alla relazione della Struttura Operativa Semplice Oncologia Clinica Preventiva, nel corso del 2009:

### **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 melanoma 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'arruolamento ma con un consistente numero di pazienti ancora vive e libere da malattia.
- Nell'ambito di studi interni all'Istituto, la S.O.C. 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 alla Struttura Operativa**

La progettualità per il 2010, 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 dal Dirigente della S.O.C., la cui attività è descritta altrove nella presente Relazione.

### **Contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca**

- La S.O.C., assieme alla Struttura Operativa Semplice collegata, si propone di contribuire nel corso del 2010 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 S.O.C. prevede per il 2010 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.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Pignata S., Scambia G., Savarese A., Breda E., Sorio R., Pisano C., Lorusso D., Cognetti F., Vernaglia Lombardi A., Gebbia V., Scollo P., Morabito A., Signoriello G., Perrone F. : Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology-Basel* 2009, 76 (1): 49-54
- Ridolfi L., Fiorentini G., Guida M., Michiara M., Freschi A., Aitini E., Ballardini M., Bichisao E., Ridolfi R. : Multicentre, open, noncomparative Phase II trial to evaluate the efficacy and tolerability of fotemustine, cisplatin, alpha-interferon and interleukin-2 in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2009, 19 (2): 100-105
- Nolè F., Crivellari D., Mattioli R., Pinotti G., Foa P., Verri E., Fougeray R., Brandely M., Goldhirsch A. : Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemoth Pharm* 2009, 64 (4): 673-680
- Miolo G., Canzonieri V., De Giacomi C., Della Puppa L., Dolcetti R., Lombardi D., Perin T., Scalone S., Veronesi A., Viel A. : Selecting for BRCA1 testing using a combination of homogeneous selection criteria and immunohistochemical characteristics of breast cancers. *BMC Cancer* 2009, 9 (-): 360-371
- Pagani O., Gelber S., Simoncini E., Castiglione-Gertsch M., Price K.N., Gelber R.D., Holmberg S.B., Crivellari D., Collins J., Lindtner J., Thurlimann B., Fey M.F., Murray E., Forbes J.F., Coates A.S., Goldhirsch A., [as collaborators of Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M.D., Buonadonna A., Maszarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. : Is adjuvant chemotherapy of benefit for postmenopausal women who receive endocrine treatment for highly endocrine-responsive, node-positive breast cancer? International Breast Cancer Study Group Trials VII and 12-93. *Breast Cancer Res Tr* 2009, 116 (3): 491-500



## STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE ONCOLOGIA CLINICA PREVENTIVA

---

**Dirigente Medico responsabile:**

**Dr.ssa M.A. Pizzichetta**

### **Articolazione della Struttura Operativa e sue funzioni clinico-scientifiche**

La S.O.S di Oncologia Clinica Preventiva ha svolto nel 2009 la propria funzione in ambito sia scientifico che assistenziale.

La funzione scientifica si è esplicitata 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 2009**

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 dermoscopico che viene effettuato con diverse strumentazioni digitali che consentono di archiviare le immagini dermoscopiche delle lesioni e di controllarne l'evoluzione nel tempo. Il follow-up dermoscopico viene eseguito in modo particolare nei pazienti con numerosi nevi atipici con atipie dermoscopiche di grado lieve/moderato non meritevoli di accertamento istologico, in cui l'asportazione è impraticabile. Nei pazienti con lesioni con atipie dermoscopiche di grado severo, sospette in senso neoplastico viene eseguita la biopsia escissionale per approfondimento diagnostico con esame istologico.

Nell'ambito dell'attività di diagnostica precoce nel 2009 sono state eseguite **3.692 visite** (di cui 1.269 nuove prime visite e 2.423 visite di controllo) e osservazioni dermatologiche in epiluminescenze associate alle visite, **911 biopsie** di lesioni cutanee e **114 esami dermoscopiche 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 dermoscopiche 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 del CRO che cooperativo, nazionale ed internazionale con i Dipartimenti di Dermatologia di Università italiane e straniere. È attualmente in corso un progetto di ricerca internazionale volto a studiare un nuovo criterio dermoscopico per la diagnosi del melanoma quale la rete pigmentata invertita in collaborazione gli Ospedali di Pordenone, Merano, Ravenna, Niguarda di Milano e con i dipartimenti Dermatologici delle Università Italiane (Roma, Firenze, Modena, Napoli), Università Straniere (Graz, Sidney, Miami) e il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York.

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

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

### **Progettualità interna alla Struttura Operativa**

La progettualità per il 2010 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 SOS si propone di contribuire per il 2010 con l'attività clinica nell'ambito del melanoma alla linea di ricerca 4 (Eziopatogenesi, diagnostica e terapia dei tumori solidi. Studi di farmacologia clinica e sperimentale) e alla linea di ricerca 2 (Epidemiologia, eziologia e prevenzione dei tumori più rilevanti, in termini di salute pubblica, in Italia) per la sua attività di prevenzione secondaria del melanoma e delle lesioni preneoplastiche cutanee.

### **Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Pizzichetta M.A., Canzonieri V., Massone C., Soyer H. P. : Clinical and dermoscopic features of porokeratosis of Mibelli. Arch Dermatol 2009, 145 (1): 91-92 (letter).
- Bruno W., Ghiorzo P., Battistuzzi L., Ascierio P.A., Barile M., Gargiulo S., Gensini F., Gliori S., Guida M., Lombardo M., Manoukian S., Menin C., Nasti S., Origone P., Pardini B., Pastorino L., Peissel B., Pizzichetta M.A., Queirolo P., Rodolfo M., Romanini A., Scaini M.C., Testori A., Tibiletti M. G., Turchetti D., Leachman S. A., Scarra G.B. : Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study. J Am Acad Dermatol 2009, 61 (5): 775-782.
- Ghiorzo P., Pastorino L., Pizzichetta M. A., Bono R., Queirolo P., Talamini R., Annessi G., Bruno W., Nasti S., Gargiulo S., Battistuzzi L., Sini M. C., Palmieri G., Scarra G.B.: CDKN2A and MC1R analysis in amelanotic and pigmented melanoma. Melanoma Res 2009, 19 (3): 142-145

# Attività del Dipartimento di Oncologia Chirurgica



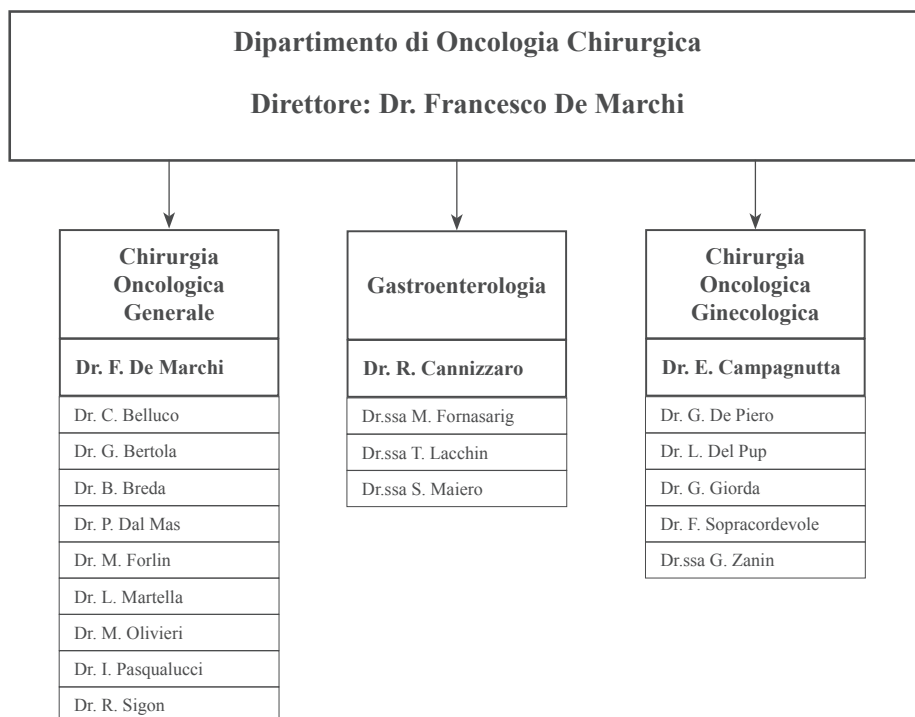
Foto 1: Sala Operatoria di Ginecologia Oncologica

Foto 2: Endoscopia digestiva con Videocapsula



## FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

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



# Chirurgia Oncologica Generale

## Personale clinico-scientifico



**Direttore:**

**Dr. F. De Marchi**

**Dirigenti Medici:**

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

La S.O.C. di Chirurgia Oncologica Generale è deputata al trattamento di un'ampia varietà di tumori solidi. Non vengono trattate presso la S.O.C. solo le patologie tumorali di stretta pertinenza neurochirurgica, cardiocirurgica, ORL, urologica ed ortopedica.

Si occupa quindi dei tumori dell'addome, del torace, nonché dei tumori della tiroide, della cute e dei tessuti molli.

Tutte le attività cliniche sono sviluppate con un approccio multimodale e multidisciplinare, favorito dalla costante, stretta, collaborazione con gli oncologi medici, radioterapisti, radiologi e gastroenterologi-endoscopisti. A questo fine la S.O.C. 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 hanno costituito negli anni scorsi il maggior campo di interesse della S.O.C., grazie anche alla presenza in Istituto del "gruppo neoplasie gastrointestinali". Nel corso degli ultimi anni tale attività si è arricchita delle metodiche chirurgiche eseguibili in laparoscopia, toracosopia e microchirurgia endoscopica endoretale (TEM).

In particolare per quanto riguarda il **cancre dello stomaco** si sono conclusi positivamente i protocolli di studio sulla fattibilità e l'efficacia delle terapie neoadiuvanti (radio-chemioterapia) nei casi localmente avanzati. Sono stati arruolati i primi 5 pazienti del protocollo di studio che prevede terapia neoadiuvante con radioterapia-chemioterapia seguita da chirurgia radicale più o meno IORT e successiva eventuale chemioterapia. Nell'ambito di un altro progetto di studio sono stati trattati alcuni casi selezionati di carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico recidivo, e di carcinoma gastrico primitivo con alto rischio di carcinosi (tumori con estesa malattia linfonodale o ampia zona di affioramento alla sierosa), per la valutazione di efficacia di una Chemioperfusione Ipertermica Antiblastica.

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



e successivamente viene sottoposto a chirurgia radicale. In casi selezionati di risposta completa strumentale al trattamento preoperatorio, nell'ambito di un protocollo di studio, al paziente è proposta anche un'opzione di chirurgia conservativa di escissione locale (TEM), che può risultare trattamento definitivo in caso di risposta patologica completa (pT<sub>0</sub>). 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Grande attenzione è stata dedicata anche nel corso del 2009 al trattamento chirurgico dei **sarcomi delle parti molli**, sia delle estremità e del tronco, che del retroperitoneo. Si è ulte-



riormente consolidata la già grande esperienza acquisita nell'ambito del "gruppo sarcomi", in collaborazione con l'Oncologia radioterapica e medica nel trattamento multidisciplinare di queste lesioni, che prevede in caso di lesioni primitive scarsamente differenziate, o di recidiva, un trattamento preoperatorio "di induzione" chemio-radioterapico, seguito dall'intervento chirurgico di asportazione radicale associato a radioterapia intraoperatoria. In tal modo complessivamente nel corso dell'anno sono stati trattati con chirurgia + IORT 49 pazienti: XY pazienti affetti da sarcoma degli arti-tronco, XY da sarcoma retroperitoneale, XY da cancro del retto primitivo/recidivo, XY da cancro della testa del pancreas.

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

Per quanto riguarda il **melanoma cutaneo**, è aumentato rispetto all'anno precedente il numero di pazienti sottoposti a ricerca del linfonodo sentinella.

È iniziato uno studio sulla fattibilità ed i risultati della linfadenectomia iliaco-otturatoria per metastasi da melanoma cutaneo eseguita per via laparoscopica.

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

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

Complessivamente nel 2009 la S.O.C. ha effettuato 1003 ricoveri, 691 in regime ordinario e 312 in day hospital. Sono stati eseguiti in ricovero ordinario **591 interventi chirurgici. Il punteggio medio DRG è passato da 1,42 del 2008 a 1,50.**

Alcuni dettagli degli interventi eseguiti sono riportati nella tabella sottostante.

#### RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

Intervento chirurgico	2008	2009
Asportazione sarcoma tess molli/gist ± iort	68	74
Interventi resettivi eseguiti in laparo/toroscopia	36	51
Interventi associati a radioterapia intra-operatoria (iort)	44	49
Resezione epatica per tumore primitivo/secondario	16	17
Resezione di colon	90	80
Resezione di retto	53	40
Res polmonare per neoplasia	27	21
Chirurgia resettiva del pancreas	7	9
Chemioipertermia intraperitoneale (cip)	5	6
Chirurgia tiroide - parotide - surrene	13	8
Linfadenectomia regionale per metastasi	27	25
Asp massa addome senza resezione	6	33
Resezione duodeno/piccolo intestino	17	15
Chirurgia di rene/uretere/vescica	8	8
Asportazione melanoma cutaneo + biopsia lfn sentinella	44	53
Radicalizzazione tumori della cute ± plastica/innesto cutaneo	20	23
Toroscopia diagnostica/talcaggio	8	6

Per quanto riguarda l'**attività di ricerca** nel corso del 2009 sono proseguiti studi clinici multidisciplinari e progetti di ricerca traslazionale finalizzati all'identificazione di fattori utili per la diagnosi precoce e lo sviluppo di forme di terapia personalizzata avviati nel corso del 2008. 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 induzione, successiva chemio/radioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia + eventuale IORT e chemioterapia postoperatoria;
- 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 via di completamento (in collaborazione con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano).
- 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.

#### **Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Wei BR, Hoover SB, Ross MM, Zhou W, Meani F, Edwards JB, Spahalski EI, Risinger JI, Alvord WG, Quiñones OA, Belluco C, Martella L, Campagnutta E, Ravaggi A, Dai RM, Goldsmith PK, Woolard KD, Pecorelli S, Liotta LA, Petricoin EF, Simpson RM. Serum S100A6 concentration predicts peritoneal tumor burden in mice with epithelial ovarian cancer and is associated with advanced stage in patients. *PLoS One*. 2009 Oct 30;4(10):e7670.
- Pierobon M, Calvert V, Belluco C, Garaci E, Deng J, Lise M, Nitti D, Mammano E, De Marchi F, Liotta L, Petricoin E. Multiplexed cell signaling analysis of metastatic and nonmetastatic colorectal cancer reveals COX2-EGFR signaling activation as a potential prognostic pathway biomarker. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Apr;8(2):110-7.
- Mammano E, Belluco C, Bonafé M, Olivieri F, Mugianesi E, Barbi C, Mishto M, Cosci M, Franceschi C, Lise M, Nitti D. Association of p53 polymorphisms and colorectal cancer: modulation of risk and progression. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Apr;35(4):415-9. Epub 2008 May 12.

# Chirurgia Oncologica Ginecologica

## Personale clinico-scientifico



**Direttore:**

**Dr. E. Campagnutta**

**Dirigenti Medici:**

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

**Contrattisti:**

Dr. M. Chizzolini, Dr. F. Calcagnile,  
Dr. E. Lucia, Dr. G. Scozzari

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

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

## Attività clinico-scientifica per il 2009

L'attività ambulatoriale si svolge mediante diagnosi precoce dei tumori ginecologici e indagini strumentali combinate (visita ginecologica, pap test, biopsie endometriali, isteroscopia, ecografie transvaginali ecc.). 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, biotipici 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 secondo le linee guida regionali.

È 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 lomboaortica. Costante è la particolare attenzione per il trattamento chirurgico radicale dei tumori ovarici in fase avanzata e delle recidive. In collaborazione con l'Oncologia Medica C, nei casi particolarmente ad alto rischio e in fase avanzata, si esegue chemioterapia neoadiuvante seguita da una chirurgia di intervallo: tale approccio chirurgico non ancora completamente validato sembra dare buone risposte in 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 termoablazione mediante radiofrequenza per le lesioni piccole, non altrimenti trattabili. È entrato ormai nella normale pratica clinica il trattamento endoperitoneale mediante chemioipertermia delle pazienti con recidiva di cancro ovarico, nelle quali l'intervento chirurgico abbia raggiunto la radicalità. Tale tecnica è resa possibile mediante l'utilizzo 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°C).

In collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Radioterapica, nell'ambito delle forme localmente avanzate e delle recidive del carcinoma della cervice uterina, continua ad essere eseguito il trattamento integrato radioterapico intraoperatorio (IORT). Tali pazienti vengono inizialmente sottoposte a trattamento radiochemioterapico; alla fine di tale ciclo terapeutico, nel caso si sia ottenuta una risposta clinica, la paziente viene trattata con chirurgia radicale. Al termine dell'intervento operatorio, prima della chiusura della parete addominale, viene attuata la radioterapia mirata su aree pelviche ritenute a rischio di recidiva. Tutte queste procedure, fino a poco tempo fa eseguite in strutture allocate presso la S.O.C. di Oncologia Radioterapica e specificatamente dedicate a tale tipo di trattamento integrato, vengono attualmente eseguite nel blocco operatorio centrale, grazie alla acquisizione di Mobetron, apparecchio dedicato alla IORT che resterà fisso in sala operatoria, permettendo così di eseguire la radioterapia senza dover spostare la paziente operata in sale diverse.

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

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

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

#### *Nell'ambito della linea 1*

Continua la collaborazione con l'Anatomia Patologica e la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica mediante l'invio di materiale istologico e biologico per lo studio delle neoplasie ovariche e dei sarcomi.

#### *Nell'ambito della 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*

Nell'ambito del trattamento delle forme localmente avanzate della cervice uterina è attivo un protocollo che utilizza l'associazione Cisplatino Topotecan come terapia neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico radicale.

È iniziata la partecipazione allo studio multicentrico, internazionale LION finalizzato alla ricerca del ruolo della linfadenectomia nei cancri 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, PET-CT, 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 (IORT) 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 II e III livello per il Progetto Regionale di Screening per il cervicocarcinoma e riferimento regionale ed extraregionale per le lesioni preinvasive rare quali quelle vaginali, quelle vulvari e l'adenocarcinoma in situ endocervicale, per le forme microinvasive, con particolare attenzione alle donne in gravidanza e a quelle HIV positive.

## RIEPILOGO QUANTITATIVI DELLE ATTIVITÀ

<b>Prestazioni assistenziali</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>
Day Hospital	*805	734
Ricoveri ordinari	*1259	967
Visita di controllo ginecologico/consulti	1857	1715
Colposcopia/vulvosopia/anoscopia	827	765
Prelievo citologico per pap-test	1388	1229
Biopsie apparato genitale	321	232
Interventi di laserterapia e radiofrequenza	178	226
Isteroscopia	502	398
Ecografia transvaginale	494	966
Procedure diagnostiche terapeutiche relative alla partecipazione al Programma Regionale di Screening di 2° livello. Regione Friuli Venezia Giulia	702	911

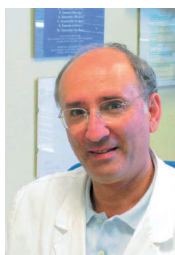
\*I Day Hospital e i ricovero ordinari del 2008/2009 comprendono tutta la chirurgia

**Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Campagnutta E. Serum S100A6 concentration predicts peritoneal tumor burden in mice with epithelial ovarian cancer and is associated with advanced stage in patients. PLoS ONE October 2009, Volume 4, Issue 10, 1-13.
- Campagnutta E. Trattamento chirurgico delle recidive addomino-pelviche del carcinoma endometriale. Atti su CD del Congresso Nazionale SIGO. Bari 2009.
- Giorda G. Il Peritoneal Cancer Index (PCI) quale strumento di valutazione prognostico nel cancro ovarico in stadio avanzato. Atti su CD del Congresso Nazionale SIGO. Bari 2009.
- Sopracordevole F. Conservative treatment in stage 1° cervical adenocarcinoma type. 25<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference – Clinical and Educational Workshop. May 8-14, 2009, Malmo, Sweden. Abstract Book and CD-rom, P29-57, p 29:28
- Del Pup L. Safety and Tolerance of Promestriene and its use in oncology patients. 8th European Congress on Menopause (EMAS), London 2009 - Abstract Book: may 18th

# Gastroenterologia

## Personale clinico-scientifico



**Direttore:**

**Dr. R. Cannizzaro**

**Dirigenti medici:**

Dr.ssa M. Fornasarig, Dr.ssa T. Lacchin  
Dr.ssa S. Maiero

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

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

## Tecnologie/apparecchiature significative possedute

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

## Attività clinico-scientifica per il 2009

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. Nelle forme di predisposizione ereditaria al cancro colo-rettale: poliposiche (FAP, AFAP, MAP) e non poliposiche (HNPCC), l'attività dell'ambulatorio dedicato è svolta nell'ambito della consulenza genetica, registrazione e sorveglianza clinica ed endoscopica dei soggetti affetti e dei soggetti a rischio. La sorveglianza attuata al CRO si attiene alle principali raccomandazioni e linee guida nazionali ed



internazionali. In uno studio collaborativi sono stati pubblicati i dati di 526 carcinomi colo-rettali da 204 famiglie affette da HPNCC. Lo studio ha rilevato che i pazienti con instabilità dei microsattelliti avevano una migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti con stabilità dei microsattelliti (Tumori 95, 6, 2009, 731-738).

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

In uno studio sono stati pubblicati i dati sulla videocapsula nei pazienti con FAP. Lo studio ha mostrato in 11 su 23 pazienti polipi duodenali e polipi digiunali in 7 su 23. La presenza di polipi duodenali è predittiva per polipi del tenue. La mutazione dell'APC tra i codoni 499 e 805 era associata all'assenza di polipi del tenue. Lo studio ha dimostrato l'utilità della videocapsula nel follow-up di pazienti selezionati con FAP

Per la sorveglianza endoscopica del colon-retto e dello stomaco, sono stati introdotti una nuova generazione di colonscopi NBI (Narrow Banding Imaging) che consentono una maggiore definizione sia dei polipi nascenti, che delle precancerosi, che dei tumori precoci.

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 e alla formazione degli endoscopisti inseriti nel programma di screening. Nel 2009 è continuato lo screening regionale, a fronte di una positività media regionale del 6% del sangue occulto nelle feci, l'adesione alla colonscopia è stata dell'85% a cui il CRO ha contribuito con 199 colonscopie, con la diagnosi di carcinoma in circa il 5,8% e la diagnosi di adenoma nel 59%. Componenti della S.O.C. di Gastroenterologia hanno partecipato nell'ambito del GISCOR a delineare le caratteristiche dei programmi di screening

Per la patologia gastrica è proseguito lo studio in collaborazione con la S.O.C. di Microbiologia e con la S.O.C. di Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico" In quest'anno è proseguita l'attività di biobanking di campioni di sangue periferico di soggetti con cancro gastrico, con familiarità di I grado per cancro gastrico e con lesioni precancerose e di biopsie gastriche da sottoporre a coltivazione per l'isolamento, l'inceppamento, lo studio genotipico e dell'antibioticoresistenza di *Helicobacter Pylori*. I pazienti con cancro gastrico sono stati studiati con ecoendoscopia. L'EUS ha permesso di avviare i pazienti con cancro gastrico localmente avanzato ai trattamenti neoadiuvanti.

È continuato l'arruolamento nel progetto "Caratterizzazione clinico-patologica, immunologica, genetica e proteomica del cancro gastrico e delle precancerosi gastriche" nell'ambito del Programma Integrato - Tema 2 "Caratterizzazione multidimensionale dei tumori" del Progetto "Classificazione multidimensionale dei tumori solidi", afferente al Progetto Integrato coordinato dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano. È un progetto che si propone di effettuare una caratterizzazione clinico-patologica, immunologica, genetica e proteomica dei pazienti con carcinoma gastrico.

Nell'arco di quest'anno abbiamo ampliato la banca biologica di soggetti con adenocarcinoma gastrico, di soggetti con gastrite atrofica autoimmune, e di soggetti per controllo. L'importanza della caratterizzazione dei soggetti ad aumentato rischio di cancro gastrico con l'utilizzo dei dati di proteomica, immunoproteomica e genetica molecolare è stata riportata in una lettera su *American Journal of Gastroenterology*.

È proseguito il progetto interdisciplinare su prevenzione e diagnosi precoce di linfoma Non-Hodgkin in pazienti con malattia celiaca, ambito in cui la S.O.C. con delibera Regionale è centro di riferimento dei tumori in celiachia. I nostri dati mostrano l'importanza nello studio della malattia celiaca complicata a rischio di linfoma delle indagini volte ad appurare il profilo proteico dei campioni biologici dei pazienti affetti, "proteomica". A questo proposito è stata pubblicata la prima mappa proteomica del tenue (Proteome Sci.

2009 Mar 19;7:10).

Per quanto riguarda lo studio sui tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico, uno studio in collaborazione con la Cattedra di Gastroenterologia dell'Università La Sapienza di Roma ha mostrato una sopravvivenza significativa nei pazienti con NET che esprimono SSTR2, SSTR5 e con Ki-67 <2%, con una sopravvivenza a 5 anni del 91% vs. 43% (Neuroendocrinology, 2009;89(2):223-30)

Sono infine stati pubblicati i dati epidemiologici italiani di uno studio multicentrico di 172 pazienti consecutivi con GIST. Lo stomaco è l'organo più frequentemente coinvolto. Nel 50% dei casi il tumore era inferiore a cm 5 ed era sintomatico nel 43%. Nel 25% dei casi erano presenti tumori sincroni o metacroni (Eur J Cancer Prev, 2009 Apr;18(2):106-16.)

La S.O.C. ha collaborato attivamente alla realizzazione di corsi di formazione con accreditamento 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.

### **Progettualità interna alla Struttura Operativa e contributo progettuale all'interno delle varie linee di ricerca dell'Istituto**

L'attività di ricerca della S.O.C. di Gastroenterologia è strettamente connessa con l'attività clinica.

#### *Nell'ambito della linea 1*

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

#### *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, 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.

La tecnologia endoscopica NBI verrà applicata allo studio delle precancerosi del tratto gastroenterico. Per valutare i vantaggi di questi colonscopi nella pratica clinica è iniziato uno studio clinico di confronto nei pazienti portatori della sindrome di Lynch: colonscopia con strumenti tradizionali con un intervallo di due anni rispetto a colonscopia con strumenti NBI con intervallo triennale.

Continuerà l'arruolamento di pazienti con polipi multipli in uno studio clinico che consenta una definizione delle caratteristiche cliniche-endoscopiche (età, storia familiare, numero, sede, istologia dei polipi e follow-up) per una accurata selezione all'indirizzo diagnostico delle poliposi adenomatose attenuate determinate dai geni APC e MutYH.

Continuerà 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'ambito della Linea 5*

Proseguirà lo studio in collaborazione con la S.O.C. di Microbiologia e con la S.O.C. di Anatomia Patologica su "Interazioni tra fattori batterici e genetici nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico". Proseguirà il progetto di ricerca sull'utilizzo dei test di funzione epatica quantitativa nei pazienti con epatocarcinoma e nei pazienti con linfoma non-Hodgkin HCV positivo e il progetto di ricerca su HCV e mucosa gastrica.

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

La S.O.C. nel corso del 2009 ha incrementato i livelli di prestazioni rispetto all'anno precedente di circa il 3%. L'incremento delle prestazioni di endoscopia terapeutica e di ecoendoscopia è indice di una migliore caratterizzazione dei pazienti con neoplasie dell'apparato digerente. La casistica selezionata ha apportato un importante tributo anche alle casistiche e ai progetti di ricerca delle altre Strutture clinico-sperimentali dell'Istituto.

Buona parte dell'attività è stata eseguita in regime ambulatoriale, tranne che per quelle tecniche sia diagnostiche che soprattutto terapeutiche che richiedono l'ospedalizzazione.

L'attività del 2008 e del 2009 è sintetizzata nella seguente tabella:

	2008	2009
Visite-consulenze	1228	1669
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo superiore	1458	1174
Enteroscopia	4	9
Endoscopie diagnostiche tratto digestivo inferiore	1684	1653
Enteroscopia con videocapsula	116	177
Endoscopie terapeutiche	428	609
Ecoendoscopia +/-FNA	194	200
Indagini di fisiopatologia digestiva	357	267

**Publicazioni scientifiche caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Pastrello C, Fornasarig M, Pin E, Berto E, Pivetta B, Viel A. Somatic mosaicism in a patient with Lynch syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Feb;149A(2):212-5
- Simula MP, Cannizzaro R, Marin MD, Pavan A, Toffoli G, Canzonieri V, De Re V. Two-dimensional gel proteome reference map of human small intestine. *Proteome Sci*. 2009 Mar 19;7:10.
- Corleto VD, Falconi M, Panzuto F, Milione M, De Luca O, Perri P, Cannizzaro R, Bordi C, Pederzoli P, Scarpa A, Delle Fave G. Somatostatin Receptor Subtypes 2 and 5 Are Associated with Better Survival in Well-Differentiated Endocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2009;89(2):223-30
- Cannizzaro R, De Paoli P. Helicobacter pylori Eradication, Endoscopic Surveillance, and Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):3100-1.
- Biasco G, Velo D, Angriman I, Astorino M, Baldan A, Baseggio M, Basso U, Battaglia G, Bertin M, Bertorelle R, Bocus P, Brosolo P, Bulzacchi A, Cannizzaro R, Da Dalt GF, Di Battista M, Errante D, Fedrigo M, Frustaci S, Lionetti I, Massani M, Mencarelli R, Montesco MC, Norberto L, Pantaleo MA, Pasquali C, Pastorelli D, Rossi CR, Ruffolo C, Salvagno L, Saponara MS, Vittadello F, Zaccaria F, Zovato S, Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: report of an audit and review of the literature. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Apr;18(2):106-16.

Attività del Dipartimento  
di Oncologia  
Radioterapica e di  
Diagnostica per Immagini



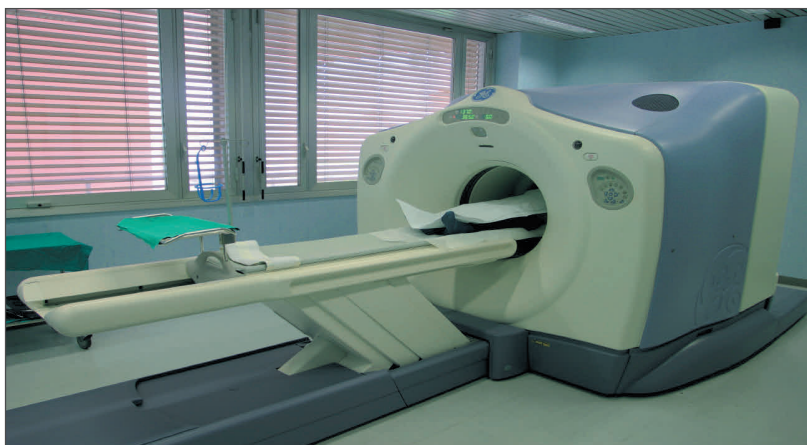


Foto 1: PET-CT  
- S.O.C. Medicina  
Nucleare

Foto 2: La nuova TAC  
Spirale multistrato  
(2006) - S.O.C.  
Radiologia



Foto 3: Acceleratore  
Lineare 2100CD  
- S.O.C. Oncologia  
Radioterapica

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

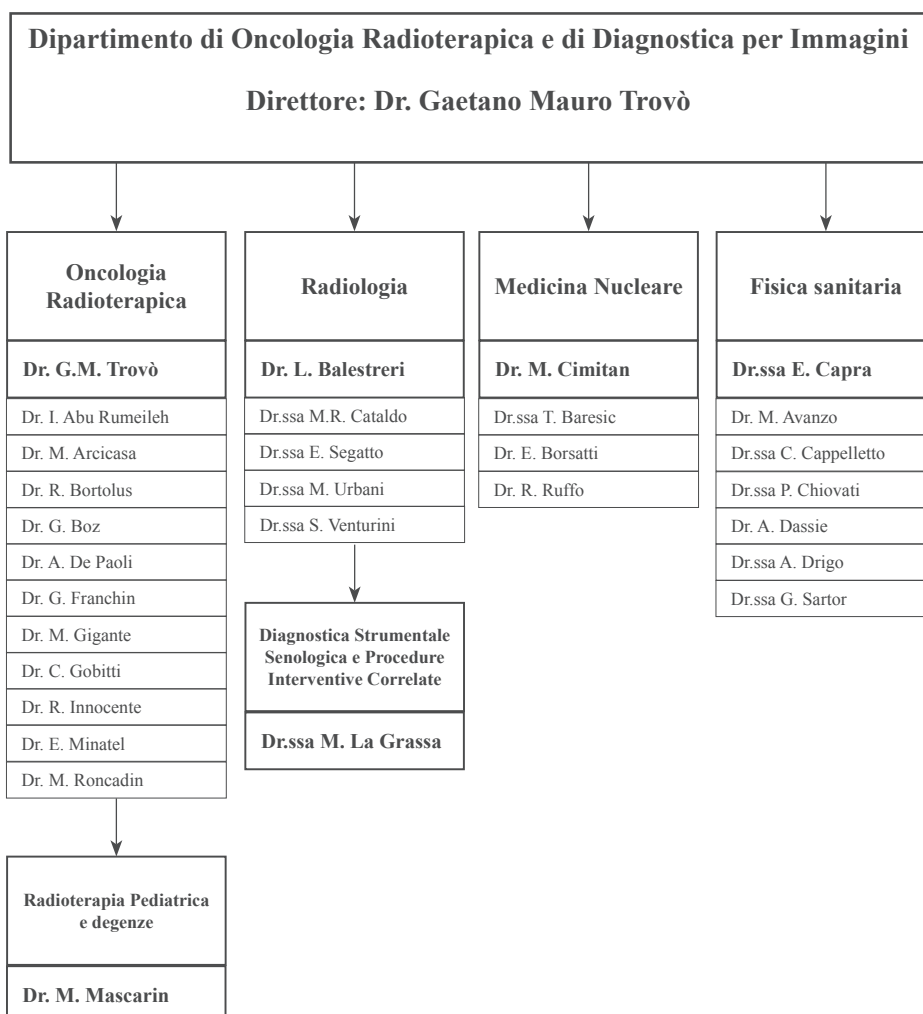


## FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

Compiti istituzionali del Dipartimento, costituito dalle S.O.C. di Oncologia Radioterapica, Radiologia, Medicina Nucleare, Fisica Sanitaria e dalla S.O.S. di Radioterapia Pediatrica e Degenze, sono la conduzione di ricerche cliniche e l'erogazione di prestazioni assistenziali destinate a migliorare le conoscenze e ottimizzare le applicazioni cliniche nell'ambito della diagnostica e della terapia dei tumori, nel rispetto della sicurezza per i pazienti e per gli operatori.

Le strategie adottate per perseguire questa mission sono:

- la continua innovazione tecnologica che consente, da un lato, di ottenere quadri diagnostici di alta affidabilità ed elevata capacità predittiva, dall'altro, di eseguire trattamenti terapeutici curativi in cui la selettiva e circoscritta erogazione di alte dosi ai volumi bersaglio permette di ottimizzare i benefici e minimizzare le tossicità;
- il miglioramento continuo della qualità del servizio erogato, tramite la realizzazione di processi che ottimizzano tempi e risorse, le costanti verifiche sulle apparecchiature che garantiscono la qualità e la sicurezza delle prestazioni, la cura del paziente nella sua globalità, dalla diagnosi iniziale al follow-up post-trattamento;
- la centralità del paziente perseguita con la personalizzazione delle cure, il dialogo, l'impegno a comprendere e analizzare le singole esigenze cliniche e psicologiche, l'umanizzazione degli ambienti. Le risorse umane del Dipartimento afferiscono a figure professionali diverse che operano con approccio multidisciplinare e in cui le singole competenze non restano isolate, ma si integrano e si completano nel perseguimento dei comuni obiettivi di ricerca e cura.





# Oncologia Radioterapica

## Personale clinico-scientifico



**Direttore:**

**Dr. G.M. Trovò**

Co-Direttori:

Dr. A. De Paoli, Dr. G. Franchin, Dr. M. Roncadin

Dirigenti Medici:

Dr. I. Abu Rumeileh, Dr. M. Arcicasa, Dr. R. Bortolus, Dr. G. Boz, Dr. M. Gigante, Dr. C. Gobitti, Dr. R. Innocente, Dr. E. Minatel

Medico contrattista

Dr. M. Trovò

Psicologo borsista:

Dr.ssa L. Giovannini, Dr.ssa P. Trevisanut

Fisico borsista:

Dr.ssa A. Roggio

## Articolazione della Struttura Operativa

La Struttura Operativa Complessa di Oncologia Radioterapica è articolata in diverse aree funzionali (degenze, degenze protette, day-hospital, sezione alte energie, curieterapia HDR, radioterapia metabolica, laboratorio tecnico) e opera in due strutture diverse: CRO di Aviano e Azienda Ospedaliera di Pordenone.

Presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone sono funzionanti 2 Acceleratori Lineari (uno da 6 MV e uno da 15 MeV), un simulatore universale, un planning system, un laboratorio tecnico ed ambulatori per visite e terapie mediche integrate.

Nella sede istituzionale vi sono: reparto degenze, day-hospital, degenze protette, ambulatori, sezione alte energie (1 Acceleratore Lineare di 6 MV e 2 Acceleratori Lineari da 18 MV - di cui uno dedicato alla IMRT, 1 apparecchio di Tomoterapia, 1 apparecchio per radioterapia intraoperatoria da 12 MeV – Mobetron e 1 da 40 KeV – IntraBeam System), sezione per lo studio e la pianificazione dei trattamenti (un Simulatore universale, un TAC-Simulatore, due Plannng System, laboratorio tecnico), sezione di brachiterapia con un HDR-microselectron, sala operatoria dedicata alla brachiterapia e alla radioterapia intraoperatoria, sezione di radioterapia metabolica.

## Attività clinico-scientifica

L'attività clinica della S.O.C. di Oncologia Radioterapica è incrementata nell'anno 2009 sia nel numero di nuovi pazienti che nella quantità e qualità delle prestazioni (vedi Riepilogo Quantitativo dell'Attività).

Nelle due sedi sono stati trattati con acceleratore lineare 2527 pazienti di cui 1173 nella sede di Pordenone e 1354 al CRO. L'elevato numero dei campi di trattamento con acceleratore lineare (oltre 164000) è indicatore della complessità della cura erogata e, soprattutto, del miglioramento ulteriore della qualità rispetto al 2008.

Nel corso del 2009 è raddoppiata l'attività di radioterapia con intensità modulata di dose (IMRT) (2595 vs 1282 trattamenti erogati) e implementata del 35% l'attività di Tomote-

rapia (3803 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 2009 sono stati effettuati complessivamente 1196 ricoveri di cui 325 ricoveri ordinari e 871 ricoveri giornalieri di cui 45% regionali, 55% extraregionali di cui 7% stranieri.

I ricoveri erano motivati prevalentemente da trattamenti combinati radio-chemioterapici, o da trattamenti radioterapici non convenzionali: ipofrazionamenti o frazionamenti con sovradosi focalizzata concomitante. Sono stati inoltre ricoverati pazienti con tossicità severe secondarie alle terapie oncologiche.

#### *Brachiterapia - HDR*

Nel corso del 2009, l'attività di Brachiterapia è stata ridotta alle sole neoplasie ginecologiche (corpo dell'utero); sono state trattate 11 pazienti per un totale di 11 simulazioni e 52 trattamenti.

#### *Tomoterapia*

Nel 2009 sono stati erogati 3803 trattamenti rispetto ai 2722 dell'anno precedente su patologie particolari tipo mesotelioma, pazienti pediatrici, pazienti con neoplasia polmonare iniziale non operabili, o neoplasia ove è stata applicata prevista una "dose escalation".

#### *Radioterapia IMRT – Neoplasie del distretto ORL*

Il Comitato di patologia ORL dell'Istituto ha consolidato la sua funzione di riferimento clinico multidisciplinare per i pazienti trattati al CRO e di consultazione per pazienti diagnosticati o trattati presso altre Istituzioni. Il gruppo di lavoro della S.O.C. di Oncologia Radioterapica ha mantenuto il suo forte impegno ed interesse in questa patologia che vede ogni anno più di 200 nuovi pazienti radiotrattati.

La clinica comune limitata a un solo giorno della settimana, considerato l'ingente numero di pazienti seguiti, ha reso necessari quotidiani contatti telefonici o telematici tra gli specialisti impegnati nelle patologie neoplastiche delle alte vie aero-digestive, per assicurare scelte terapeutiche condivise e adeguate allo stato del paziente. Si è ulteriormente rafforzata la progettualità comune con i gruppi di ricerca clinica e di base dell'Istituto per individuare fattori di prognosi biologici che permettano modalità di cura basate non solo sulle caratteristiche del tumore e sulle condizioni del paziente, con la finalità di definire una terapia individualizzata per ogni paziente. Tutti i pazienti giunti in radioterapia sono stati valutati e trattati con l'impiego di tecniche IMRT o TOMOTERAPIA (a meno di impossibilità legate alle condizioni del paziente) per ridurre gli esiti a distanza della radioterapia a dosaggio radicale, migliorando la qualità di vita dei pazienti lungosopravvissuti, ed aumentare, attraverso l'uso della dose-intensity, il controllo loco regionale di malattia. Sono in via di pubblicazione casistiche di pazienti con patologia ORL trattati con intensità modulata della dose.

#### *Radioterapia Metabolica*

Nel corso del 2009 è continuato il trattamento dei pazienti affetti da tumore della tiroide (43 pazienti trattati con <sup>131</sup>I) in un ambito multidisciplinare che vede coinvolte, assieme alla Oncologia Radioterapica, 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 2009 è continuata con lo sviluppo dei Protocolli di Studio in corso, orientati su trattamenti innovativi che prevedono l'integrazione della IORT con al-

tre modalità terapeutiche avanzate (3D-CRT/IMRT/Tomoterapia, nuovi farmaci, chirurgia demolitiva e ricostruttiva ad alta complessità) principalmente nelle neoplasie del retto, sarcomi delle parti molli degli arti e retroperitoneo, e neoplasie della cervice uterina. Per le neoplasie della mammella è attivo lo studio internazionale denominato TARGIT-A che paragona, dopo chirurgia conservativa, la sola Partial Breast Irradiation (PBI) *versus* trattamento radiante convenzionale (60 Gy/30 frazioni/6 settimane). I risultati preliminari, in termini di controllo locale della neoplasia e di tossicità, sono stati molto soddisfacenti.

Dal 1 gennaio 2009 al 31 dicembre 2009, sono stati eseguiti complessivamente 106 interventi IORT, di cui 69 interventi IORT e 37 procedure IORT-PBI.

#### *HIFU - Neoplasie della prostata*

Continua l'attività multidisciplinare con l'Azienda Ospedaliera di Pordenone con il riconoscimento dell'accreditamento formativo del comitato uro-oncologico. È attivo l'ambulatorio uro-oncologico presso la Divisione di Urologia del Policlinico di Pordenone.

Continua il trattamento con HIFU nelle recidive locali dopo radioterapia.

#### *Trattamento delle neoplasie bronco-polmonari*

Continua l'attività del Comitato di patologia per le neoplasie polmonari presso l'Azienda Ospedaliera di Pordenone, la partecipazione al Gruppo ATOM (Alpe Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group) e la collaborazione con l'Oncologia del Policlinico universitario di Udine.

#### **Sistema Qualità e Certificazione ISO 9000:2000**

Il progetto di un "Sistema Qualità", all'interno del nostro Dipartimento ha proseguito con i suoi obiettivi, riottenendo la certificazione secondo le norme ISO 9000:2008. La Visita Ispettiva dell'Ente di certificazione ha avuto luogo il 10 dicembre 2009 con esito positivo.

#### **Attività assistenziale**

L'attività clinico assistenziale della S.O.C. di Oncologia Radioterapica ha visto, anche nel 2009, un incremento di attività in termini di prestazioni e di nuovi pazienti trattati per anno. Nel 2009 sono stati trattati 2527 nuovi pazienti e sono state intestate 1385 nuove cartelle cliniche ed eseguite 7733 simulazioni. Sono aumentate, in particolare, le prestazioni legate all'alta tecnologia.

Sono stati erogati 3803 trattamenti con Tomoterapia (+39,7%) e 2595 trattamenti con IMRT (+50,6%).

L'aumento della qualità dei trattamenti in 3D-RT si evince dal notevole numero dei campi di trattamento (164.596 + 16,2%).

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 aumentata anche l'attività della IORT (+14,8%), 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.

L'adesione al protocollo internazionale Targit vede il nostro Istituto ai primi posti per l'arruolamento di pazienti.

Nel 2009 si è svolta, 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 vede il nostro Centro coinvolto nella valutazione di tecnologia di "Adaptive", un software fornito con l'apparecchio di Tomoterapia e finalizzato a realizzare la terapia adattativa.

È stato attuato nel 2009 lo studio di Fase II di “Irradiazione parziale accelerata della mammella (PBI) in pazienti in post - menopausa per valutare l’efficacia e la tossicità acuta e tardiva legata al trattamento in pazienti sottoposti a PBI con fasci esterni”.

Il contributo progettuale per il 2010 sarà all’interno della linea di Ricerca Corrente di Istituto n.4 (Diagnostica e terapia dei tumori solidi).

In particolare, nel 2010 si pensa di potenziare ulteriormente i trattamenti di alta tecnologia (Tomoterapia e IMRT) e di attuare trattamenti ipofrazionati, altamente conformati con l’acceleratore in fase di acquisizione che permetterà la tecnica IGRT tramite Cone Beam CT.

Si pensa inoltre di sostituire l’attuale apparecchio Simul-Tac di vecchia generazione con una TAC 4D che permetterà di gestire il moto d’organo dovuto alla respirazione del paziente durante il trattamento.

L’attuale TAC Simulatore verrà installata presso la sede di Pordenone con il relativo Clarity Restitu System, che permette una IGRT guidata dall’immagine ecografica 3D per le neoplasie prostatiche.

Nel 2010 verrà sostituito tutto il Sistema di Rete (ARIA) che lega tutte le apparecchiature della S.O.C. di Oncologia Radioterapica e permetterà la gestione di tutti i parametri tecnici di report e di verifica e di tutti i dati amministrativi del Reparto.

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL’ATTIVITÀ

			2008			2009
	PN	Aviano	TOT	PN	Aviano	TOT
N° paz. trattati/anno (con Acc. Lin.)	1191	1292	2483	1173	1354	2527
N° nuove cartelle intestate			1332			1385
N° simulazioni	1369	4881		1335	6398	7733
N° campi di tratt. con Acceleratore Lineare	45437	92489	137926	54670	109926	164596
N° trattamenti IMRT		1282	1282		2595	2595
N° trattamenti con Tomoterapia		2722	2722		3803	3803
N° campi di trattamento con RTG	395		395	-		

N° trattamenti – HDR		60	60		52	52
N° pazienti trattati / anno con curieterapia metabolica		48	48		43	43
N° trattamenti RT intraoperatoria		53	53		64	64
N° trattamenti IORT mammella		33	33		37	37
N° trattamenti stereotassi		17	17		1	1
N° trattamenti pediatrici		1064	1064		982	982

N° sedute chemioterapia, terapia supporto, medicazioni e irrigazioni	981	4175	5156	983	3925	4908
N° prelievi ematici	762	1791	2553	704	2258	2962

N° totale ricoveri - sez. degenze		317	317		325	325
N° totale ricoveri in day-hospital		890	890		871	871

### Publicazioni scientifiche caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Franchin G., Vaccher E., Politi D., Minatel E., Gobitti C., Talamini R., Spazzapan S., Savignano M. G., Trovò M. G., Barzan L. Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur Arch Oto-Rhino-L* 2009, 266 (5): 719-726.
- Chiarion-Sileni V., Innocente R., Cavina R., Ruol A., Corti L., Pigozzo J., Del Bianco P., Fumagalli U., Santoro A., Ancona E. Multi-center phase II trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Chemoth Pharm* 2009, 63 (6): 1111-1119.
- Ferrari A., Dama E., Pession A., Rondelli R., Pascucci C., Locatelli F., Ferrari S., Mascarin M., Merletti F., Masera G., Arico M., Pastore G. Adolescents with cancer in Italy: Entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials. *Eur J Cancer* 2009, 45 (3): 328-334.
- Franchin G., Minatel E., Politi D., Gobitti C., Talamini R., Vaccher E., Savignano M. G., Sulfaro S., Barzan L. Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high- risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2009, 115 (11): 2464-2471
- Trovò M., Drigo A., Dassie A., Abu Rumeileh I. Adaptive radiation therapy in a patient with a massive nodal breast cancer recurrence. *Tumori* 2009, 95 (4): 550-552

## STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE RADIOTERAPIA PEDIATRICA E DEGENZE

---

**Dirigente Medico Responsabile:**

**Dr. M. Mascarin**

La S.O. di Radioterapia Pediatrica si pone l'obiettivo di trattare con tecniche moderne di radioterapia, i bambini e gli adolescenti affetti da neoplasia. 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. È in atto una collaborazione continuativa ed operativa con la Sezione di Emato-Oncologia Pediatrica dell'Az. Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone per la gestione dei casi dell'area vasta pordenonese. L'S.O. è impegnata attivamente in protocolli collaborativi nazionali ed internazionali per il trattamento dei pazienti affetti da tumori solidi dell'età pediatrica e dell'adolescenza. Le principali linee di ricerca riguardano i sarcomi delle parti molli ed ossei localizzati e metastatici, i linfomi, i tumori cerebrali (medulloblastoma/PNET, ependimomi, gliomi). Abbiamo proseguito nel corso dell'anno l'applicazione di tecniche quali la radioterapia "3D-conformal", l'IMRT e la Tomoterapia. Per quanto riguarda quest'ultima metodica il CRO è stato il primo centro italiano ad utilizzare la tomoterapia in età pediatrica ed un fra i primi al mondo. Vengono generalmente trattati giornalmente presso il CRO, con radioterapia, dai 2 ai 6 pazienti di età pediatrica. Nel corso del 2009, oltre a quelli trattati con tecniche conformazionali, sono stati trattati con tecniche speciali 8 pazienti pediatrici o adolescenti con IMRT e 34 con Tomoterapia, di cui 11 in sedazione giornaliera. I due terzi dei giovani pazienti trattati provengono da fuori regione.

### L'Area Giovani

Nei paesi occidentali, i tumori maligni rappresentano la seconda causa di morte negli adolescenti dopo le morti violente e accidentali. L'incidenza dei tumori è di 270 nuovi casi/anno tra i 15-19 anni e di 352 nuovi casi/anno per milione tra i 20-24 anni. L'istologia maggiormente rappresentata è costituita dai linfomi, seguita dai tumori gonadici e dai sarcomi. L'Area Giovani, attiva presso il CRO dal gennaio 2007 e prima esperienza italiana in questo settore, è un'attività di ricovero e cura dedicata agli adolescenti e ai giovani adulti (età 14-24 anni) affetti da tumore. Il termine Area sta a significare l'idea di "laboratorio", di "crocevia multidisciplinare", di sperimentazione di modelli gestionali innovativi che sta alla base di questo progetto. Nasce dalla convergenza e dalla collaborazione del Dip. di Terapia Radiante e Metabolica, del Dip. di Oncologia Medica, della Terapia del dolore, dell'Unità Leucemie, del Servizio di Psicologia, della Biblioteca per i Pazienti e di alcune Associazioni Genitori o di Volontariato.

I presupposti che hanno ispirato il progetto Area Giovani si fondano sulla filosofia della "patient centered care" e sulle evidenze scientifiche recentemente emerse dalla letteratura internazionale:

- negli ultimi anni organismi internazionali quali l'International Society of Pediatric Oncology (SIOP) e il Children's Oncology Group (COG), hanno intrapreso iniziative proprie e protocolli di studio specifici dedicati a questa fascia di età;
- negli ultimi 25 anni, gli adolescenti ammalati di tumore non hanno ottenuto gli stessi miglioramenti prognostici riscontrati in altre età;
- pochi progetti di studio collaborativi sono stati realizzati aventi come target questa fascia di età e il più delle volte, sono stati creati traslando l'esperienza fatta in età pediatrica o nell'adulto, non sforzandosi di produrre dei progetti ad hoc;
- gli adolescenti sono inseriti solo raramente in studi clinici prospettici (10-15%), con una grossa differenza rispetto a quanto riscontrato in età pediatrica (70-80%);



- va considerato attentamente 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;
- con gli adolescenti vanno curate particolarmente le problematiche relative agli effetti collaterali a lungo termine come la fertilità, la limitazione funzionale, ecc.,
- è opinione comune che per ottenere un percorso terapeutico efficace con l'adolescente malato di tumore, vadano approfonditi tutti gli aspetti riguardanti l'informazione sanitaria ed il consenso informato ai trattamenti;

L'Area Giovani, per finalizzare quindi l'intervento terapeutico non solo alla malattia ma soprattutto alla persona, ha sviluppato fin dall'inizio una collaborazione stretta con altre realtà dell'Istituto attraverso un approccio multidisciplinare. Fra queste in primis la Biblioteca per Pazienti del CRO ed il Servizio di Psicologia che sono state coinvolte sia per gli aspetti relativi all'informazione sulla malattia, sia per il supporto psicologico e di svago. Alcune attività specifiche collaborative già in essere hanno riguardato l'organizzazione e la gestione della biblioteca per i ragazzi, proprio all'interno del salone dell'Area Giovani, la gestione dei pc e dei diari presenti in ciascuna delle 4 stanze di degenza, 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.

Nel corso del 2009 è proseguita l'attività della scuola in Ospedale attraverso un progetto condiviso con l'Istituto Scolastico Regionale del Friuli Venezia Giulia, l'Istituto Comprensivo di Aviano e l'Associazione Soroptimist International di Pordenone.

È continuata l'attività di supporto alle famiglie da parte della Associazione Genitori "Luca".

Nel corso dell'anno 2009 sono stati complessivamente accolti nel nostro Istituto 61 nuovi casi pediatrici o adolescenti per chemioterapia o radioterapia. Di questi 36 erano di età compresa fra i 14-24 anni e sono stati seguiti presso l'Area Giovani.

**Protocolli di cura multicentrici, attivi presso il CRO, per i pazienti di età pediatrica, con particolare riferimento alla radioterapia:**

- II° protocollo italiano di diagnosi e cura degli ependimomi in età pediatrica (prospettico).
- Protocollo terapeutico AIEOP-LH-2004 per la terapia del linfoma di Hodgkin in età pediatrica (prospettico).
- SIOP PNET4, protocollo di studio per la cura dei medulloblastomi a rischio standard dell'età pediatrica (prospettico randomizzato).
- Studio cooperativo SIOP multicentrico sui gliomi a basso grado dell'età pediatrica LLG 2004 (prospettico)
- Protocollo Europeo per i tumori delle parti molli dell'età pediatrica EpSSG RMS 2005 (prospettico randomizzato).



# Radiologia

## Personale clinico-scientifico



<b>Direttore:</b>	<b>Dr. L Balestreri</b>
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 Curante che attraverso un costante e immediato rapporto con il radiologo è in grado di prendere decisioni terapeutiche tempestive. La S.O.C. assicura inoltre l'esecuzione di esami di diagnostica convenzionale e contrastografica richiesti dalla popolazione del territorio, gestiti tramite il Centro Unico di Prenotazione interaziendale (CUP). La diagnostica convenzionale si avvale di un sistema di computed radiography con piastre ai fosfori con il quale ogni immagine prodotta elettronicamente può essere rielaborata al computer e archiviata su supporto informatico. Il sistema informatico della Radiologia è collegato in rete con i reparti di degenza e con gli ambulatori per cui ogni referto può essere consultato in tempo reale dal Medico curante.

### Area funzionale di Risonanza Magnetica

L'attività principale di RM riguarda la diagnosi, la stadiazione e il follow-up delle neoplasie, in particolare quelle cerebrali, epatiche e pelviche, nonché i sarcomi delle parti molli. Tra le richieste di prestazioni provenienti dalla popolazione del territorio negli anni trascorsi il settore preponderante era rappresentato dalla patologia osteo-articolare e della colonna vertebrale, tuttavia nel corso del tempo si è consolidato il riferimento a questa struttura per i casi più complessi di tipo internistico che richiedono programmi software dedicati come l'angiografia RM, la colangiografia RM e la Mammografia RM, in questo venendo a soddisfare nuove esigenze diagnostiche e a colmare deficienze di altre strutture sanitarie non dotate di apparecchiature altrettanto sofisticate. Nel corso del 2009 pertanto anche la RM ha espletato attività diagnostica prevalentemente di tipo oncologico. In associazione con le S.O.C. di Chirurgia Oncologica Generale, Oncologia Radioterapica e Medicina Nucleare,

nel corso del 2009, 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 le S.O.C. di Oncologia Radioterapica e di Medicina Nucleare atta a valutare l'accuratezza diagnostica di RM e PET-CT nella diagnosi di ripresa di malattia post radio-chemioterapia. È continuato lo screening mediante RM dei tumori della mammella in soggetti a rischio genetico, nell'ambito di un trial di ricerca coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

#### **Area funzionale di Tomografia Computerizzata**

Con la TC Spirale multistrato la rielaborazione dei dati relativi a un volume anziché ad una superficie, permette di produrre immagini tridimensionali di grande impatto diagnostico e di creare mappe vascolari di grande utilità per la programmazione chirurgica. La TC spirale è abbinata a 2 consolle di elaborazione delle immagini tra le quali il navigator per Endoscopia Virtuale, il Lung Analysis Program per la misurazione del volume di un nodulo polmonare e la TC Perfusion per monitorare l'irrorazione di una massa tumorale prima e dopo terapia. È impiegata nella routinaria attività di diagnostica in campo oncologico, consistente nella stadiazione e follow-up delle neoplasie e come guida per procedure interventive tipo agobiopsie, vertebroplastiche e posizionamento di drenaggi.

#### **Attività di Colonscopia Virtuale**

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 Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) 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). È inoltre continuata la sperimentazione dell'utilizzo della termoablazione anche sulle lesioni neoplastiche recidivate in pelvi da neoplasie rettali: nel 2009 sono stati trattati 2 pazienti. Per quanto attiene le procedure terapeutiche guidate dall'imaging sono state eseguite vertebroplastiche e kifoplastiche che consistono nell'introdurre sotto guida TC una resina sintetica all'interno dei corpi vertebrali, in casi di metastasi litiche o di collassi osteoporotici sintomatici, in totale 81 vertebre trattate in 60 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 tollerata dal paziente e permettendo di trattare masse anche di considere-

voli dimensioni. Nell'ultimo periodo dell'anno sono state eseguite le prime due procedure di crioterapia rispettivamente su pazienti portatori di tumori renali e ossei.

### Programmi di ricerca

Nel 2009 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 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 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 2.

### Progettualità clinico-scientifica

Per il 2009 proseguirà il reclutamento della casistica nei progetti di ricerca sopra elencati. Inoltre, come negli anni precedenti, la S.O.C. di Radiologia partecipa alla massima parte dei progetti di ricerca delle strutture oncologiche nella valutazione mediante imaging della risposta delle masse tumorali a protocolli terapeutici sperimentali. In particolare per lo studio sull'utilità di mammografia, US, RM nello screening dei tumori della mammella in soggetti a rischio genetico verranno applicati nuovi protocolli di indagine (es. mammografia digitale nella sola proiezione obliqua). Per lo studio IMPACT sull'accuratezza della colonscopia virtuale nella rilevazione dei polipi intestinali verrà testato il CAD (Computer Assisted Diagnosis) come ausilio alla refertazione del Radiologo.

### RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

ESAMI	2008	2009
Risonanza Magnetica	3997	3967
TC	5377	6130
Mammografie*	5217	12533
Radiologia convenzionale	8790	6130
Biopsie TC/ECO guidate	226	250
Biopsie mammarie	414	715
Ecografie internistiche	717	998
TERAPIA INTERVENTIVA		
Ablazione tumorale con radiofrequenza	52	35
Vertebroplastica	42	60
Chemoembolizzazioni	40	12

### Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M, Pescarini L, Polico I, Proietti A, Toffoli A, Muzzio PC. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. Eur Radiol. 2010 Jul;20(7):1545-53.
- Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G, Asnagli R,

Barbaro B, Bartolozzi C, Bielen D, Boni L, Borghi C, Bruzzi P, Cassinis MC, Galia M, Gallo TM, Grasso A, Hassan C, Laghi A, Martina MC, Neri E, Senore C, Simonetti G, Venturini S, Gandini G. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2009 Jun 17;301(23):2453-61.

- De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Steffan A, Pacenzia R, Malafronte M, Fantin D, Bertuzzi CA, Fabiani F, Morassut S, Bidoli E, Veronesi A. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol*. 2009 Dec;20(12):1936-42.
- Berretta M, Cappellani A, Di Benedetto F, Lleshi A, Talamini R, Canzonieri V, Zanet E, Bearz A, Nasti G, Lacchin T, Berretta S, Fisichella R, Balestreri L, Torresin A, Izzi I, Ortolani P, Tirelli U. Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-positive patients: a clinical case-control study. *Onkologie*. 2009 Jun;32(6):319-24.

## STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE DIAGNOSTICA STRUMENTALE SENOLOGICA E PROCEDURE INTERVENTIVE CORRELATE

---

**Dirigente Medico Responsabile:**

**Dr.ssa M. La Grassa**

Nel corso del 2009 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 nell'ambito del quale sono stati eseguiti XXX richiami con approfondimento diagnostico mediante ingrandimenti, agobiopsie eco-guidate e stereotassiche con Mammotome ed esami RM che hanno portato ad eseguire XX 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 agobiopistici 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:** Dr. M. Cimitan

**Dirigenti medici:** Dr.ssa T. Baresic, Dr. E. Borsatti,  
Dr. R. Ruffo

## Articolazione della Struttura Operativa

La Medicina Nucleare del CRO Aviano è una struttura operativa complessa organizzata 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/molecolare e radioimmunoterapia sia in regime di ricovero (degenze protette), sia in regime ambulatoriale;
- diagnostica ad ultrasuoni con un ecografo Acuson Sequoia 512.

## Modalità erogativa che caratterizza la Struttura Operativa

- *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; linfoma; metastasi ossee; tumori cerebrali; tumori solidi)

## Tipologia e volume di attività

**Prestazioni diagnostiche:** n= 9.956 (Esterni n=7.731 Interni n=2.225), di cui:

- *Gamma-camera:* prestazioni n=847 (Esterni n=399; Interni n=448)

- *PET-CT*: prestazioni n= 3.350 (Esterni n=3.209; Interni n=141)
- *Ecografie*: prestazioni n=5.641 (Esterni n=4.008; Interni n=1.633)
- *Altre prestazioni*: n= 118
- *Terapia con radionuclidi*: totale pazienti n= 45

**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 = 847

- *Studio con Indium-111 octreotide (OCTREOSCAN) dei tumori neuroendocrini.* Nel 2009 sono stati sottoposti a studi whole body e SPECT con analogo della somatostatina 111In-octreotide (Octreoscan) 30 pazienti affetti da tumori neuroendocrini ben differenziati, in correlazione al marcatore sierico cromogranina A.
- *Scintigrafia del linfonodo sentinella.* Nel 2009 sono state eseguite con radiocolloidi (Nanocoll) 378 linfoscintigrafie del linfonodo sentinella per pazienti con melanoma cutaneo ad alto rischio e per stadiazione delle pazienti con carcinoma mammario
- *Scintigrafia con radiodioiodio.* Nel 2009 sono state eseguite complessivamente 63 scintigrafie globali corporee con iodio I-131 per ricerca di lesioni iodocaptanti (22 per stadiazione o follow-up del carcinoma differenziato della tiroide e 41 dopo radioiodioterapia).

#### **Diagnostica PET-CT oncologica**

Nel 2009 sono stati eseguiti 3086 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 337 PET-CT per pazienti con NHL, 208 per pazienti con HL, 386 per pazienti con carcinoma della mammella, 176 per carcinoma del colon e 129 per carcinoma del retto, 279 per pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), 237 per tumori ORL, 166 per pazienti con tumori ginecologici, 124 per tumori gastro-esofagei, 19 per pazienti con GIST e 92 per valutazione dei pazienti HIV+ .

Inoltre nel 2009 sono stati effettuati 181 studi PET-CT con 18F-Fluorocolina per ristadiazione di pazienti con recidiva biochimica di carcinoma prostatico, e 83 studi con 18F-Fluorotirosina per diagnosi di recidiva dei tumori cerebrali.

#### **Terapia medico nucleare**

Nel 2009 sono stati trattati con radionuclidi in regime di ricovero, 41 pazienti affetti da carcinoma della tiroide e un paziente con linfoma

#### **Diagnostica ecografica**

Nel 2009 sono state eseguite 5641 ecografie, per:

1. valutazione di malattia neoplastica organi addominali n=2079 (37%);
2. diagnosi differenziale benigno maligno delle patologie "small parts" (mammarie, tiroide-paratieoidee, tessuti molli, linfonodi superficiali, testicoli) n=2551 (45%);
3. ecografie speciali (color-doppler, endorettali, endovaginali) n=93;
4. ecografie per guida di agoaspirati n=173 di nodi tiroidei (n=125), linfonodi superficiali (n=41), tessuti molli (n=7).



## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

Principali scintigrafie	2008	2009
<b>Scheletro</b>		
Scintigrafia ossea/midollare (total body + SPECT+segmentaria + trifasica)	N=561 WB n=428 SPECT n=55 segmentaria n=67 trifasica n=11	N=352: WB n=251 SPECT n=41 segmentaria n= 57 trifasica n=3
<b>Indicatori di neoplasia</b>		
Octreoscan-In-111 (total body + SPET)	31	30
<b>PET-CT</b>		
PET-CT – FDG	2903	3086
PET-CT – Fcolina	215	181
PET-CT - Ftirosina	82	83
<b>Tiroide</b>		
Scintigrafia tiroidea	21	21
Ricerca focolai neoplastici tiroidei	70	63
<b>Linfonodi</b>		
Linfoscintigrafia linfonodo sentinella	378	378
<b>Altri esami medico nucleari</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>ECOGRAFIE</b>	<b>6308</b>	<b>5641</b>
<b>ALTRE PRESTAZIONI</b>	<b>90</b>	<b>118</b>

### Progetti che hanno caratterizzato l'attività della Struttura Operativa

- *PET-CT e tumori solidi.* Potenzialità della PET-CT con Fluorodesossiglucosio (FDG) nel monitoraggio della efficacia della terapia e sorveglianza dei pazienti oncologici ad alto rischio di recidiva, nei principali tumori solidi. In particolare nel 2009 sono proseguiti gli studi sull'uso della PET-CT con FDG nella valutazione della risposta al trattamento chemio e/o radioterapico in pazienti affetti da carcinoma mammario, tumori gastroenterici, carcinoma del colon-retto;
- *PET-CT e tumori-HIV.* Nel 2009 è stato avviato uno studio sul potenziale ruolo della PET-CT con FDG nella valutazione della risposta alla terapia dei tumori HIV correlati, in confronto alla TAC e alle altre metodiche di diagnostica per immagine (scintigrafia, ecografia);
- *PET-CT e linfomi.* Uso della PET-CT con FDG nella valutazione precoce della risposta al trattamento chemioterapico nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin (Studio H10 EORTC/GELA);
- *PET-CT e traccianti non FDG.* Valore clinico della PET-CT con Fluorocolina (FCH) nella sorveglianza dei pazienti con carcinoma della prostata ad alto rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale;
- *Ruolo della PET-CT con fluoroetiltirosina (FET) nella stadiazione dei tumori cerebrali low-grade vs high-grade.*

### Progettualità PET-CT triennio 2010-2012

L'uso clinico della PET-CT in oncologia si è notevolmente affermato negli ultimi 5 anni in

relazione alla crescente quantità di prove scientifiche circa la sua utilità in ambito clinico oncologico (Figure 1 e 2).

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 11C e 18F-colina, la 11C-metioina e la 18F-tirosina, i quali, dotati di altrettanta precisione al pari dell' FDG, hanno mostrato una elevata specificità per certi tipi di tumore come il carcinoma della prostata e i tumori cerebrali, rispettivamente. Così come altri radiotraccianti emittenti positroni come il FluoroDOPA, il Gallio68-DOTANOC sono oggi utilmente impiegati nella diagnostica dei tumori neuroendocrini, mentre il 18F-fluoruro è utilizzato per la diagnosi delle lesioni tumorali delle scheletro.

### Aggiornamento tecnologico e impiantistico PET-CT

Nel triennio 2010-2012 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 diagnostica lo sviluppo della diagnostica per immagine integrata PET-CT con contrasto, PET-RM, e la radioterapia PET guidata.

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 radiofarmaci non registrati per ricerca e clinica con possibilità di studi preclinici su animale, studi dosimetrici e studi clinici di imaging molecolare, studi dosimetrici e studi clinici di molecular target radiotherapy, brevetti e commercializzazione di nuove molecole e radiofarmaci

Figura 1

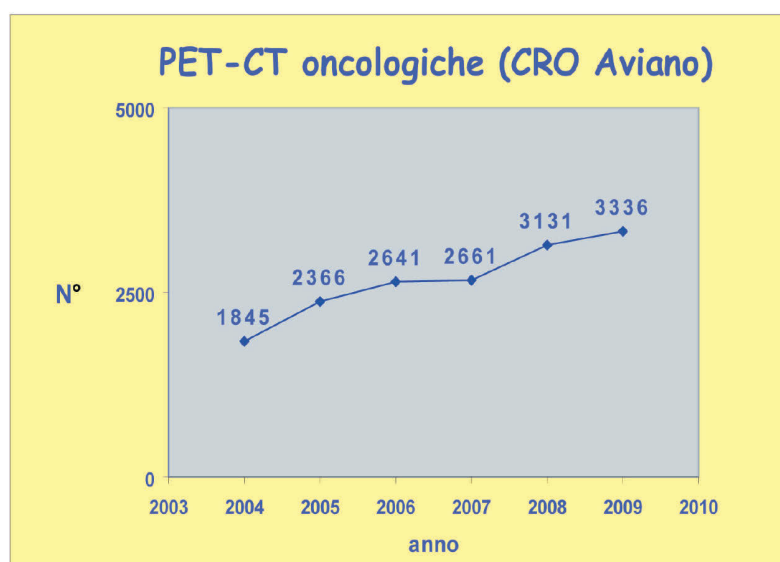
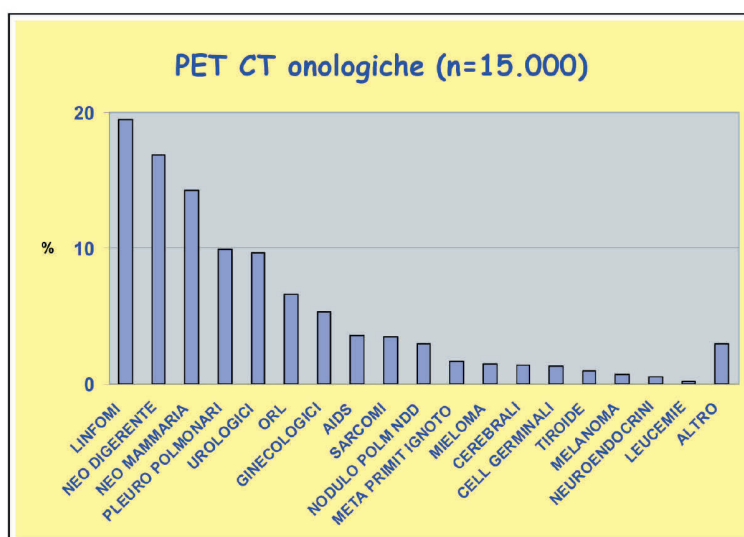


Figura 2



### Ricerca clinica triennio 2010-2012

#### *PET-CT in ambito clinico oncologico:*

- Studio prospettico del 18F-FDG PET-CT nella sorveglianza post terapia dei tumori ORL;
- Uso combinato del 18F-fluoruro e 18F-FDG per valutazione secondarismo osseo nella stadiazione iniziale del carcinoma mammario ad alto rischio per secondarismo;
- Uso combinato 18F-FDG e 18F-fluorotimidina (FLT) per stadiazione e comportamento biologico del NHL follicolare, carcinoma gastrico, carcinoma colon retto;
- Uso combinato del 18F-FDG e 18F-fluorocolina (FCH) per valutazione secondarismo osseo nella stadiazione iniziale e ristadiazione della recidiva biochimica del carcinoma prostatico con Gleason score > 7.

#### *Radiofarmaci PET-CT sperimentali:*

- $^{64}\text{Cu}$ -ATSM associato a 18F-FDG nella valutazione pre radioterapia delle caratteristiche biologiche regionali (ipossia e metabolismo) del tumore polmonare, colon retto e ORL;
- $^{64}\text{Cu}$ -asparagina nella diagnosi e terapia delle recidive dei gliomi ad alto grado;
- Studio dosimetrico con PET-CT e Iodio-I-124 per la terapia metabolica con radioiodio del carcinoma tiroideo;
- $^{64}\text{Cu}$ -cloruro come potenziale radiofarmaco diagnostico e terapeutico del mesotelioma.

### Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Farsad M., Cimitan M., Cecchi P.C., Pernter P., Canotti B., Tuniz F., Borsatti E., Schwarz A., Campello M., Osele L. Positron emission tomography with O-(2[18F]Fluoroethyl)-l-thyronine in the diagnosis of recurrent gliomas. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009; 53, No 2 Suppl 1:45
- Borsatti E., Gobitti C., Drigo A., Capra E., Tuniz F., Zanotti B., Trovò M., Roncadin M., Cimitan M. Intracranial adjuvant 125Iodine radiotherapy (Gliasite) for recurrent malignant glioma: an Italian mono institutional experience. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009; 53, No 2 Suppl 1:131

# 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

**Borsista:**

Dr. S. Ren Kaiser

## Articolazione della struttura e sue funzioni clinico scientifiche

La Fisica Sanitaria è una struttura operativa complessa la cui attività riguarda l'impiego sanitario, diagnostico e terapeutico delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

La S.O.C. di Fisica Sanitaria collabora con Radioterapisti, Medici Nucleari e Radiologi nelle rispettive attività cliniche e di ricerca; provvede all'attivazione clinica e ai controlli di qualità di apparecchiature radiologiche e di medicina nucleare di alta tecnologia; assicura la radioprotezione dei pazienti e dei lavoratori; svolge attività didattica e di ricerca; è di supporto alla Direzione Sanitaria e alla Direzione Amministrativa per gli adempimenti di legge connessi con l'impiego di radiazioni.

## Principali attrezzature in dotazione

La principale dotazione tecnologica è costituita da 6 sistemi destinati alla elaborazione dei piani di cura radioterapici (TPS: Treatment Planning System), da sistemi dosimetrici di varia natura per la dosimetria previsionale e la dosimetria in vivo dei piani di trattamento radioterapici, da strumenti specifici per l'esecuzione dei controlli di qualità sulle apparecchiature di radioterapia, radiologia e medicina nucleare.

## Attività clinico scientifica 2009 e principali risultati

Si è concluso il progetto di ricerca corrente "Impiego di pellicole radiocromiche nei controlli di Delivery Quality Assurance per IMRT e Tomoterapia": dopo la caratterizzazione dosimetrica dei film e la messa a punto del relativo sistema di lettura, le pellicole radiocromiche sono state introdotte nella pratica clinica come strumento di regolare verifica pre-trattamento di tutti i piani di cura eseguiti con tecnica IMRT e IMRT elicoidale.

Una importante applicazione clinica, a corollario di questa attività di ricerca, è stata la dosimetria in vivo della dose cutanea in pazienti trattati con tecnica IMRT: sollecitata dai medici radioterapisti a seguito di importanti e inattese reazioni cutanee o per pazienti con lesioni tumorali vicine alla cute, questa tecnica dosimetrica ha permesso di valutare la corrispondenza tra la dose calcolata dal TPS e la dose misurata.

L'impiego di pellicole radiocromiche è stato implementato anche in riferimento alla radioterapia intra-operatoria della mammella con Intrabeam System con lo scopo di misurare la

dose al bersaglio e agli organi a rischio: polmone, cuore e mammella controlaterale.

Anche per la radioterapia intraoperatoria eseguita con acceleratore dedicato Mobetron è stato caratterizzato e messo a punto un sistema di dosimetria in vivo: la tecnica utilizzata in questo caso è stata quella dei mosfet, dosimetri di piccole dimensioni in grado di fornire la misura senza trattamenti dopo l'irradiazione. Grazie alla collaborazione dell'intera equipe di sala operatoria, allo stato attuale la dosimetria in vivo viene routinariamente eseguita per tutti i trattamenti IORT con elettroni.

In collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Radioterapica è proseguito il progetto di ricerca finalizzata "Technology Assessment of Tomotherapy in Radiation Oncology" sull'utilizzo del software Adaptive per realizzare la radioterapia adattativa.

Nel corso del 2009 (secondo anno di attività) sono state analizzate in dettaglio le prestazioni, l'utilità e le criticità del software in questione applicandolo su pazienti selezionati. Sono emersi pregi e difetti. Tra i punti di forza va citato il calcolo della "verification dose" che permette una valutazione retrospettiva della dose effettivamente erogata al paziente per ogni singola frazione e quindi costituisce per il medico uno strumento oggettivo per decidere l'eventuale ri-pianificazione del trattamento. Principali limiti, invece, sono la complessità e non immediatezza dei processi necessari a ottenere il piano adattato e quindi le problematiche organizzative.

Sul fronte delle apparecchiature, la S.O.C. di Fisica Sanitaria ha proceduto all'accettazione, collaudo, stesura del protocollo dei controlli di qualità e sicurezza del sistema Resonant Restitu acquisito dalla Radioterapia, installato presso la sede di Pordenone e in uso clinico, per la patologia prostatica, dai primi mesi del 2009: si tratta di un'apparecchiatura che permette di fare IGRT mediante ultrasuoni attraverso il confronto tra le immagini ecografiche raccolte giornalmente prima di ogni seduta radioterapica e le immagini ecografiche di simulazione.

È stato steso, per la parte di competenza, l'allegato tecnico al capitolato di gara per l'acquisizione di un nuovo acceleratore lineare che andrà a sostituire il Linac Varian 2100C, in dismissione nel corso del 2010.

In collaborazione con la S.O.C. di Radiologia è stato aggiornato il protocollo di controlli di qualità sul mammografo, integrandolo secondo linee guida nazionali (AIFM) e internazionali (EUREF, AAPM) specifiche per mammografi digitali; sono state predisposte istruzioni operative e tabelle per l'esecuzione e, rispettivamente, la compilazione dei risultati dei controlli; è stato istruito il personale, medico e tecnico, per l'esecuzione dei controlli e le valutazioni di competenza.

Per quanto riguarda l'attività didattico-formativa, agli ormai consueti e consolidati impegni con la Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria dell'Università degli Studi di Padova (seminario e giornata di stage sulle tecniche speciali in radioterapia) e con il Liceo Leopardi-Majorana di Pordenone (seminario sull'impiego delle radiazioni elettromagnetiche in campo medico), si è aggiunto un corso di formazione sul campo che, con l'obiettivo finale di stendere protocolli scritti per il controllo del set-up dei pazienti sottoposti a radioterapia con fasci esterni, coinvolge medici fisici e tecnici in un importante progetto di miglioramento.

Meritano di essere ricordate le attività di tutoraggio clinico per i tirocinanti del corso di laurea in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia dell'Università degli Studi di Udine e la grossa opportunità di uno stage effettuato, sotto l'egida dell'ESTRO (Technology Transfer Grant) presso il Medisch Centrum Haaglanden e Leiden Universitaer Medisch Centrum (Olanda).

Sono state elaborate due tesi di laurea:

- "Caratterizzazione di pellicole radio cromatiche EBT e loro impiego clinico per dosimetria in vivo di trattamenti IMRT con Tomoterapia elicoidale e con campi statici" (Tesi di specializzazione in Fisica Sanitaria- Università degli Studi di Padova);
- "Tomoterapia elicoidale: confronto di metodiche per il controllo di qualità" (Corso di

Laurea in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia dell'Università degli Studi di Udine).

Il personale della S.O.C. di Fisica Sanitaria ha infine attivamente collaborato al progetto di accreditamento dell'Istituto con Accreditation Canada attraverso la partecipazione ai team e ai gruppi di lavoro su cartella clinica e consenso informato.

#### **Progettualità interna e contributi progettuali alle linee di ricerca di Istituto**

Per il 2010 la progettualità, che fa capo alla linea di ricerca 4, prevede:

- un progetto di ricerca corrente dal titolo “Garanzia della dose erogata nel trattamento radioterapico” che, per i trattamenti complessi di IMRT e Tomoterapia, si propone di aumentare l'efficacia della dosimetria previsionale attraverso l'implementazione del sistema Delta4 che permetterà di incrementare i punti e i piani di misura;
- prosecuzione dell'attività di ricerca nell'ambito del progetto di ricerca finalizzata “Technology Assessment of Tomotherapy in Radiation Oncology” in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Radioterapica;
- controllo di qualità esterno (interconfronto dosimetrico) con i laboratori EQUAL ESTRO per fasci di elettroni e Tomoterapia;
- inizio dell'attività propedeutica al processo di accreditamento ISO della S.O.C. di Fisica Sanitaria;
- accettazione e inizio dell'attivazione clinica del nuovo acceleratore lineare che verrà acquisito dalla S.O.C. di Oncologia Radioterapica.

#### **RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ**

	<b>2008</b>	<b>2009</b>
Studio dosimetrico con elaborazione su un punto	1870	1753
Studio dosimetrico con elaborazione su scansioni TC	1300	1716
Ricostruzioni tridimensionali TC	1121	1618
Dosimetria in vivo	1668	1871

#### **Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Avanzo M, Romanelli P. “Spinal radiosurgery: technology and clinical outcomes”. Neurosurgical Review 2009; 32:1,12; discussion 12-3.



# 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

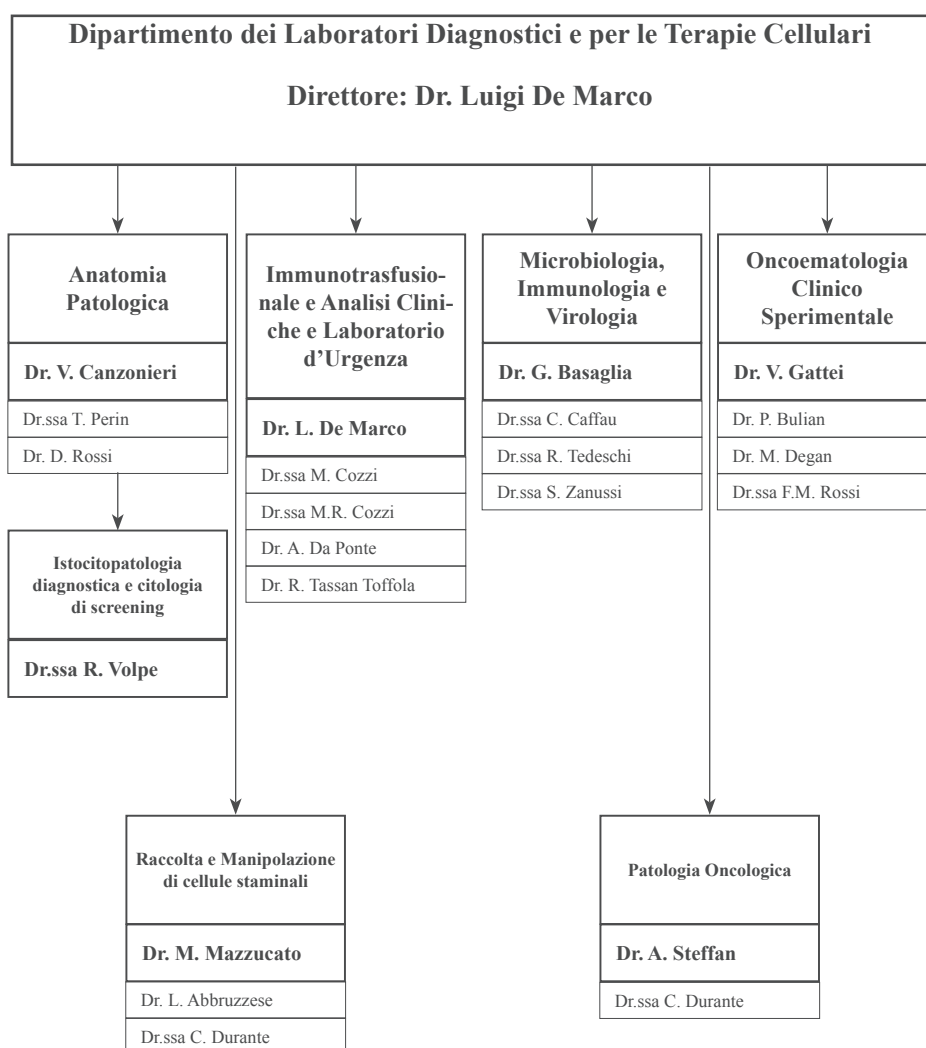
## FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

La mission del Dipartimento di laboratori diagnostici e per le terapie cellulari è la diagnostica di elevata complessità per pazienti oncologici sia ambulatoriali che ricoverati. Il Dipartimento funge inoltre da supporto alle attività clinico-assistenziali, alle terapie innovative e cellulari e alla ricerca traslazionale.

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

Il direttore del dipartimento è stato nominato “Adjunct Professor” presso il Scripps Research Institute di La Jolla, California, USA, a partire dal novembre 2009 per un periodo di tre anni.



# Anatomia Patologica

## Personale clinico-scientifico



### Direttore:

**Dr. V. Canzonieri**

Dirigente Medico:

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

Dirigente medico a tempo determinato:

Dr.ssa G. Leone

Dirigente Biologo:

Dr.ssa A. M. Cilia

La Struttura Operativa Complessa di Anatomia Patologica (Direttore: Dr. Vincenzo Canzonieri) si articola in diversi settori operativi: 1) istocitologia diagnostica e di screening (SOS, Resp. Dr.ssa R. Volpe); 2) Immunoistochimica diagnostica e patologia molecolare; 3) Surgical Pathology (Resp. Dr.ssa T. Perin), 4) Bio-Banking (Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa T. Perin) 4) diagnostica intraoperatoria (Resp. il Team); 5) Citogenetica e colture cellulari (Resp. Dr.ssa Anna Maria Cilia); 6) Repository tessutale (Dr.ssa T. Perin); 7) Telepatologia (Dr. V. Canzonieri); 8) Settore autoptico (Resp. il Team), 9) Settore didattico-formativo (Resp. il Team). I dirigenti Medici e Biologi dell'Anatomia Patologica supportano l'attività di ricerca clinica attraverso la caratterizzazione delle neoplasie di maggiore interesse istituzionale (linfoma, carcinoma della mammella, melanoma, sarcoma delle parti molli, e carcinoma dello stomaco e del colon-retto, neoplasie endocrine). I progetti di ricerca intradivisionali sono orientati ai disordini linfoproliferativi, al carcinoma della mammella e ai sarcomi delle parti molli, alle neoplasie rare, ai tumori testa-collo, ai carcinomi dello stomaco.

La S.O. di Anatomia Patologica del CRO di Aviano è collegata, per motivi di ricerca, alla rete europea "Tubafrost". Partecipa inoltre a progetti Nazionali e Internazionali di Banche Tessuti tra cui il "**Network virtuale per una BioBanca Oncologia Nazionale**", **RIBBO**, di Alleanza Contro il Cancro (ACC), inserito nella rete BBMRI.

Inoltre, fa parte della "**Rete Nazionale di Telepatologia**", progetto ACC, come membro fondatore, per cui è collegata (piattaforma CBIM e portale: e-oncology), con le Anatomie Patologiche di altri Istituti di rilievo nazionale.

La S.O. di Anatomia Patologica opera con finalità monotematiche in Oncologia per quanto riguarda le prestazioni di disciplina, ma ha anche una **funzione cruciale nei collegamenti fra la ricerca clinica e la ricerca sperimentale di laboratorio**, rendendo così praticabile la ricerca "traslational". Ha inoltre la funzione specifica di **sperimentare nella pratica diagnostica assistenziale le tecnologie proprie della ricerca di base**, avvalendosi di collaborazioni con i laboratori sperimentali dell'Istituto e di collegamenti esterni con Istituti Universitari nazionali ed esteri.

Le apparecchiature disponibili presso la S.O. sono:

immunoistochimica automatizzata (Benchmark XT Ventana 2 moduli, Nexes - 3 moduli; Labvision -1); due strumenti per ibridizzazione in situ automatizzata (Benchmark XT Ventana e Discovery) per Chromogenic in situ Hybridization (CISH) e Silver in Situ Hybridization (SISH); Coloratore automatico autostainer (1); Microwriter per vetrini (1); Thermo-mixer (1); Stufe termostate (4); Piastra riscaldante (1); Frigoriferi: +4 (4); -20°(3); -80 (8) (i -80°C sono controllati, in termini di funzionamento e da un sistema di allarme con chiamata remota; Spettrofotometro per DNA (1); Spettrofotometro per proteine (1); Thermal cyclers (1 per PCR in situ, 2 per PCR in fase liquida); Stumentazione per elettroforesi: camere sia orizzontali (8) che verticali (2), power supply (2); Transilluminatore e sistema per documentazione fotografica Polaroid MP4; Bioanalizzatore Agilent. Sistema per la cariotipizzazione in citogenetica classica, Pirosequenziatore (PyroMark™Q24 Qiagen), Rotor Gene 6000 (Corbett), X-Tractor Gene (Corbett).

Sono attive “core facilities” quali: Tissue Microarrays (TMA); Laser Microdissection Arcturus; Analizzatore di immagine per patologia quantitativa; sistema per Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) multicolor; sistema di digitalizzazione dei vetrini e di telepatologia mediante Dot.Slide; sistema informatizzato di bio-banking per tessuti, sospensioni cellulari e DNA; sistema di monitoraggio della “qualità” per le procedure biopatologiche.

La Tabella seguente elenca gli ambiti di interesse, le tipologie di prestazione erogate e le tecnologie impiegate sono elencate di seguito:

- 1) Istopatologia e Citopatologia delle neoplasie benigne e maligne umane. Citoassistenza per prelievi guidati strumentalmente (EUS-FNA)
- 2) Riferimento interistituzionale per la diagnostica anatomo-patologica complessa
- 3) Riferimento intra- ed interistituzionale per la diagnosi e caratterizzazione biomolecolare dei tumori associati ad agenti infettivi
- 4) Tecniche di immunoistochimica dedicate alla caratterizzazione e diagnosi di: a) Linfomi; b) Sarcomi; c) Melanomi, d) Neoplasie Rare, e) Carcinomi della Mammella, f) dello stomaco e g) del colon- retto, h) Tumori testa collo, g) Diagnostica differenziale immunoistochimica complessa
- 5a) Tecniche di immunoistochimica correlate alla determinazione di marcatori molecolari indicatori di prognosi e discriminanti di strategie terapeutiche (es. ER, PgR, Her2/c-erbB-2, CD20, CD52, CD117/C-KIT, PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ ).
- 5b) Tecniche di immunoistochimica per la validazione / nuova identificazione di marcatori diagnostici, prognostici terapeutici;
- 6) Tecniche di immunoistochimica per il supporto alla tecnologia della microdissezione, a ricerche post-genomiche di “gene profiling” e di biologia molecolare (tissue microarrays)
- 7) Tecniche di ibridizzazione in situ finalizzata alla identificazione di agenti infettivi su tessuto tumorale (EBV, HHV8, HPV, HCV, CMV)
- 8a) Citogenetica molecolare/ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH) e cromogenica (CISH) / argentea (SISH) per lo studio delle amplificazioni geniche di HER2, EGFR, cMYC, topoisomerasi II alpha.
- 8b) Studio di clonalità linfoide kappa/lambda.
- 9) Colture Cellulari
- 10) Estrazione di acidi nucleici (DNA e RNA) da tessuti congelati o fissati
- 11) Tecniche di PCR per clonalità linfoide B (VDJ: FR1a, FR2c e FR3c) e T (TCR: TCR $\gamma$ 1, TCR $\gamma$ 2 e TCR beta), secondo protocollo BIOMED 2, per lo studio di traslocazioni: BCL2: t(14:18) sia MBR che mcr, e BCL1: t(11;14) e per l’identificazione delle sequenze virali come EBV: regioni EBNA1 e EBNA3c, HHV8 (regioni: ORF26, ORF72 e ORF9-3), HPV regione L1;. Tecniche di pirosequenziamento per l’analisi dello stato mutazionale di KRAS



La SOC di Anatomia Patologica ha aderito ai sistemi di Controllo di Qualità Esterno per i Laboratori di Biologia Molecolare “Leonardo”, e “UK- National External Quality Assessment Scheme for Immunocytochemistry (UK NEQAS-ICC) per i recettori ormonali e HER2. Ha inoltre ottenuto la certificazione di qualità certiquality SINCERT .

Contribuisce alle linee di ricerca 3,4 e 5 d’Istituto sui tumori solidi, sottoprogetto “innovazione diagnostica”, sulle neoplasie ematologiche con caratterizzazione biopatologica dei linfomi non Hodgkin a grandi cellule, sulle neoplasie associate ad agenti infettivi (tumori HHV-8 associati) e sui linfomi di Hodgkin in HIV e nei pazienti immunocompetenti.

La SOC di Anatomia Patologica è unità di coordinamento delle “core facilities” d’Istituto per le analisi biomolecolari in situ e in fase liquida, correlate alle “targeted therapies” (resp. Dr. Vincenzo Canzonieri) ed ha contribuito, per la sezione tessuti, alla costituzione ed attivazione della Biobanca d’Istituto (resp. Dr. Vincenzo Canzonieri).

La SOC di Anatomia Patologica è stata partner di riferimento per la rete di Telepatologia Oncologica della Regione Sardegna.

**L’attività della SOC di Anatomia Patologica nell’anno 2009 è sintetizzata come segue:**

	<b>2008</b>	<b>2009</b>
<b>N. TOTALE ESAMI ISTOCITOPATOLOGICI</b>	16607	15973
<b>N. Esami Istopatologici</b>	9610	9426
N. Esami Intraoperatori	385	425
N. Totale Ricerca Helicobacter Pylori	1724	1594
<b>N. Esami di Citopatologia Extravaginale</b>	1567	1450
<b>N. Esami di Citopatologia Vaginale</b>	2998	2710
<b>N. Consulenze</b>	323	368
<b>N. TOTALE INCLUSIONI</b>	59293	61112
N. Inclusioni Istologiche in Paraffina	58908	60843
N. Inclusioni Istologiche (cell block)	385	269
<b>N. TOTALE DETERMINAZIONI ANTIGENICHE (IMMUNOISTOCHEMICA)</b>	10676	9697
Su Tessuto Incluso in Paraffina	10622	9695
Su Tessuto Criostatato	54	2
<b>DETERMINAZIONE ANTIGENICHE PER TERAPIE PERSONALIZZATE</b>	2247	2971
Recettori Ormonali	1307	1243
C-erbB2	811	577
EGFR	50	160
CKit, PDGFR	79	93
Determinazioni KRAS		98
<b>N. TOTALE FRAMMENTI STOCCATI A -80° C</b>	1590	1504
Banca Tessuti		1400
Biobanca		104
<b>N. TOTALE DETERMINAZIONI DI CITOGENETICA</b>	10	9
<b>DETERMINAZIONE BIOLOGIA MOLECOLARE</b>	1902	1821
CISH per HER2, Topoisomerasi II alfa,	482	252
ISH per ricerca virus e clonalità	382	369
N.reazioni PCR(VDJ, TCR),traslocazioni (BCL-1, BCL-2)	1038	1200



**Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Capello D, Scandurra M, Poretti G, Rancoita PM, Mian M, Gloghini A, Deambrogi C, Martini M, Rossi D, Greiner TC, Chan WC, Ponzoni M, Moreno SM, Piris MA, Canzonieri V, Spina M, Tirelli U, Inghirami G, Rinaldi A, Zucca E, Favera RD, Cavalli F, Larocca LM, Kwee I, Carbone A, Gaidano G, Bertoni F. Genome wide DNA-profiling of HIV-related B-cell lymphomas. *Br J Haematol.* 2009 Oct 12.
- Rizzardi C, Perin T, Schneider M, Rossi D, Brollo A, Melato M, Canzonieri V. Carcinoma of the uterine cervix with squamous and sebaceous differentiation. *Int J Gynecol Pathol.* 2009 May;28(3):292-5.
- Lorenzon D, Perin T, Bulian P, De Re V, Caggiari L, Michieli M, Manuele R, Spina M, Gattei V, Fasan M, Tirelli U, Canzonieri V. Human immunodeficiencyvirus-associated precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma: report of a case and review of the literature. *Hum Pathol.* 2009 Jul;40(7):1045-9.
- Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Griffiths DF, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Varma M, Montironi R; European Network of Uro-pathology. The European Network of Uro-pathology: a novel mechanism for communication between pathologists. *Anal Quant Cytol Histol.* 2009 Apr;31(2):90-5.
- Puppa G, Ueno H, Kayahara M, Capelli P, Canzonieri V, Colombari R, Maisonneuve P, Pelosi G. Tumor deposits are encountered in advanced colorectal cancer and other adenocarcinomas: an expanded classification with implications for colorectal cancer staging system including a unifying concept of in-transit metastases. *Mod Pathol.* 2009 Jan 9.

## STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE ISTOCITOPATOLOGIA DIAGNOSTICA E CITOLOGIA DI SCREENING

**Dirigente Medico responsabile:**

**Dr.ssa R. Volpe**

Collaboratore Professionale Sanitario (Tecnico di laboratorio): R. Antonioli, T. Cammisuli

L'Unità Operativa Semplice di Citopatologia Diagnostica e di Screening nell'anno 2009 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 extra-vaginale provenienti sia dall'Istituto che dall'esterno. Per quanto riguarda questo secondo settore il Responsabile della Struttura Operativa Semplice ha operato in stretta correlazione con le attività diagnostiche istopatologiche. Agoaspirato d'organo e agoaspirazione da noduli superficiali hanno rappresentato il materiale più frequente e di maggiore qualità prestazionale. Anche i versamenti dalle cavità corporee hanno arricchito la casistica.

Riepilogo quantitativo dell'attività dell'Unità 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 2009

Tipo esame	Provenienza				
	AO/SC	DH	ES	ID	LP
Pap	1822	27	7	8	846

Pap Test	Anno 2005	Anno 2006	Anno2007	Anno2008	Anno2009
Totale	3396	3196	2716	2999	2710

in cui le provenienze risultano: AO = Ambulatorio Ospedaliero

DH =Day Hospital

ES = Esterni

ID= Interni Degenti

LP = Libera Professione

Per quanto riguarda le prestazioni può essere così tabellata :

Anno 2009

Tipo Esame	Provenienza				
Pap	AO/SC	DH	ES	ID	LP
A91385	1913	28	7	8	864

Pap Test	Anno 2005	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008	Anno 2009
Totale	3531	3092	2923	3180	2820

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 2009

Tipo Esame	Provenienza			
	AO	DH	ES	ID
Citologia	454	36	830	130

Citologia	Anno 2005	Anno 2006	Anno 2007	Anno 2008	Anno 2009
Totale	1518	1654	1470	1567	1450

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	ProvAO	ProvDH	ProvES	Prov ID	Totale
CIT	A90635	Esame microscopico di striscio di citoaspirato linfoghiandolare	10	3		2	15
	A91391	Agoaspirazione, Nas	520	12	13	67	612
	A91393	Versamenti	10	5		44	59
	A91394	Urine per ricerca cellule neoplastiche	5	40	808	21	874
	E0054	Cell-block	11	2	2	13	28
		Altro	30	1	4	51	86

# Immunotrasfusionale e Analisi Cliniche e Laboratorio d'Urgenza

## Personale clinico-scientifico



**Direttore:**

**Dr. L. De Marco**

**Dirigenti:**

Dr.ssa M. Cozzi, Dr.ssa. M.R. Cozzi,  
Dr. A. Da Ponte, Dr. R. Tassan Toffola

**Biologo borsista:**

Dr.ssa M. Battiston, Dr.ssa E. Lombardi

## AREE FUNZIONALI DELLA STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA

### Servizio Immunotrasfusionale (Dr. A. Da Ponte)

Nel 2009 il Servizio Immunotrasfusionale ha mantenuto il livello raggiunto nel 2008 per quanto riguarda l'autosufficienza di tutti gli emocomponenti utilizzati per i pazienti dell'Istituto. Inoltre ha partecipato anche all'interno del Dipartimento Provinciale all'autosufficienza regionale e nazionale di sangue e plasma.

La leucodeplezione totale è stata garantita attraverso la filtrazione in linea di tutte le unità di sangue intero raccolte e l'utilizzo di sole piastrine da aferesi filtrate alla raccolta. La collaborazione con varie linee di ricerca dell'Istituto ha portato anche alla produzione di un considerevole numero di buffy coats (concentrato di leucociti e piastrine). La sicurezza trasfusionale per il donatore è stata migliorata con l'adozione di nuova modulistica informativa, l'esecuzione dell'elettrocardiogramma prima della donazione e la registrazione degli eventi avversi alla donazione direttamente nel sistema gestionale Emonet (segnalazione che viene ripresentata alle successive presentazioni del donatore permettendo azioni preventive). Si è provveduto ad ampliare le informazioni in rete disponibili per i donatori sul sito del CRO aggiornando l'opuscolo informativo ed aggiungendo un link per verificare l'idoneità o meno alla donazione dopo aver effettuato viaggi all'estero.

Sul versante sicurezza è proseguito il trattamento con gamma irradiazione di tutte le piastrine da aferesi per ridurre il rischio di TA-GVHD (transfusion associated graft versus host disease) come è stata implementata nei reparti e servizi dell'Istituto la diffusione delle indicazioni per l'irradiazione degli emocomponenti. La partecipazione a programmi di verifica esterna di qualità ha certificato l'elevata professionalità raggiunta dal laboratorio che ha risposto sempre ottimamente a tutte le verifiche cui è stato sottoposto.

Nel corso dell'anno si è completata la formazione del personale sull'utilizzo dell'apparecchiatura semiautomatica per la lettura delle indagini immunoematologiche in urgenza, cosa che permetterà una riorganizzazione della gestione dell'urgenza-emergenza a vantaggio di una più rapida erogazione degli emocomponenti durante gli orari di sola reperibilità.

Nell'ambito del Dipartimento Provinciale di Medicina Trasfusionale si è provveduto a centralizzare il frazionamento ed il banking delle unità di emazie concentrate. In ambito dipartimentale inoltre il SIT ha provveduto a garantire la disponibilità di piastrine leucodeplete da singolo donatore (aferesi) ed irradiate.

Sistema gestione qualità: tutta la documentazione viene gestita attraverso il gestionale Qualibus che analogamente permette il controllo di tutte le apparecchiature in dotazione garantendo la tracciabilità dei processi ed il controllo e monitoraggio del sistema qualità (Nel 2009 è stata acquisita la Certificazione ISO 9001-2000).

Sul versante della sicurezza trasfusionale è stata implementata l'attività di emovigilanza con la valutazione della correttezza ed appropriatezza delle richieste trasfusionali, la registrazione delle reazioni trasfusionali e l'Audit sull'utilizzo delle unità richieste: report periodici sono stati inviati alla Direzione Sanitaria ed ai vari servizi e reparti dell'Istituto per un completo coinvolgimento di tutto il personale coinvolto nel processo emotrasfusionale. È continuato il reclutamento di donatori di midollo osseo (e/o cellule staminali emopoietiche da sangue periferico) da iscrivere nel registro italiano donatori di midollo osseo (IBMDR) nell'attesa del prossimo allestimento del laboratorio di tipizzazione tissutale per l'Area Vasta Pordenonese.

L'ambulatorio di Ematologia si è occupato di pazienti affetti da malattie emorragiche e tromboemboliche, mieloproliferative croniche, disordini del metabolismo del ferro e anemia in generale, svolgendo attività di consulenza per i degenti, i pazienti esterni e per eventuali problematiche rilevate nei donatori di sangue in occasione della loro presentazione al SIT.

#### **Analisi Cliniche e Laboratorio di urgenza: Chimica Clinica (Dr.ssa Marzia Cozzi)**

Al settore 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 (Dr.ssa M.Cozzi).

Nel corso dell'anno 2009 il settore ha consolidato l'attività d'urgenza e routinaria e il pannello dei dosaggi offerti con i marcatori tumorali eseguiti in core-facilities con l'Unità di Patologia Oncologica.

Particolare impegno viene dedicato alla standardizzazione ed al controllo della qualità per mantenere e migliorare la correttezza e plausibilità dei risultati anche per mezzo di:

- controllo di Qualità Interno e sistema regionale di Verifica Esterna della Qualità;
- monitoraggio continuo delle prestazioni;
- implementazione delle griglie di valutazione/decisione.

Particolarmente importante è stato l'impegno nel corretto utilizzo del sistema gestionale di laboratorio con l'attivazione della firma elettronica per tutti gli esami refertati (interni/esterni). 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 e ridurre il rischio biologico degli operatori legato alla manipolazione dei campioni biologici). Il Settore ha inoltre partecipato a numerose linee di ricerca dell'Istituto analizzando e fornendo gli esami previsti nei protocolli di studio dei diversi gruppi di studio/lavoro dell'Istituto

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

#### **Analisi Cliniche e Laboratorio di urgenza: Ematologia (Dr.ssa M. Cozzi)**

Al Settore di Ematologia compete l'attività storica relativa ad analisi e valutazione degli emocromi, VES, ammoniemie, equilibrio acido-base, analisi qualitativa morfologica del liquido cefalorachidiano, valutazioni emocromocitometriche volte alla raccolta delle cellule staminali, sotto la diretta responsabilità del Dirigente Referente (Dr.ssa M.Cozzi).

Particolare impegno è stato posto nel perseguire percorsi diagnostici codificati e condivisi con approccio collaborativo sia interno che esterno al settore (es. comunicazione valori

critici, indagini di secondo livello di tipo citofluorimetrico, biologia molecolare e sierologia virologica), e nel ottimizzare percorsi di interazione e supporto ai medici curanti per i pazienti esterni.

Nel 2009 il numero degli esami di competenza del settore ricalca approssimativamente l'andamento degli anni precedenti così come le collaborazioni e l'attività di supporto alle aree funzionali interne (Laboratorio Trasfusionale di Immunoematologia, Patologia Oncologica, Ambulatorio Trasfusionale ed Emostasi, Terapia cellulare e manipolazione cellule staminali) ed esterne (interne all'Istituto e sul territorio).

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 una implementazione dei percorsi di valutazione/decisione, in accordo con linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali.

Si prosegue inoltre nella partecipazione al sistema regionale di Verifica Esterna di Qualità per quanto concerne i programmi di ematologia, morfologia ematologica e analisi dei reticolociti, VES .

In ambito qualitativo si è implementato il percorso certificativo ISO 9001:2008 conseguito nel 2009.

Continua è stata l'attenzione nella verifica di tutto il sistema sicurezza (soprattutto rischio biologico per gli operatori). Il Settore ha inoltre partecipato a numerose linee di ricerca dell'Istituto analizzando e fornendo gli esami previsti nei protocolli di studio dei diversi gruppi di studio/lavoro dell'Istituto. Importante è stato l'attenzione nel corretto utilizzo del sistema gestionale di laboratorio e l'attivazione della firma elettronica per tutti gli esami refertati (interni/esterni).

#### **Risultati rilevanti ottenuti nel 2009**

- Definizione di “pathways” attivatori nel meccanismo di attivazione piastrinica su substrati misti.
- Correlazione dei livelli di espressione piastrinica di  $\alpha 2\beta 1$ , geneticamente determinati, e il loro ruolo nella “iperaggregabilità” piastrinica.
- Consolidamento del programma di Accreditamento e Certificazione.
- Miglioramento della sicurezza trasfusionale attraverso la valutazione della correttezza ed appropriatezza delle richieste trasfusionali con produzione di report in aggiunta alla già standardizzata procedura di emovigilanza.

### **AREE FUNZIONALI DI RICERCA DELLA STRUTTURA OPERATIVA COMPLESSA**

#### **Laboratorio di Biologia Vascolare (Dr.ssa M.R. Cozzi)**

Nell'ambito della S.O.C. il Laboratorio di Biologia Vascolare si occupa dello studio e della definizione dei “pathways” attivatori e dei meccanismi di adesione piastrinica conseguenti all'interazione con superfici proteiche di natura endoteliale. Gli studi sono condotti “in vitro” utilizzando tecnologie di video-imaging in microscopia a fluorescenza e confocale, in cui la videocamera in linea con il sistema permette la visualizzazione e registrazione in tempo reale (25 frames al secondo) delle immagini trasmesse.

Nel corso dell'anno 2009 è stato valutato sperimentalmente un parametro biochimico conseguente al fenomeno dell'attivazione piastrinica su un substrato collagenico misto (collagene/dVWF): la variazione della concentrazione di calcio intracellulare. La variazione di questo ione è stata definita e classificata sulla base di distinti *pattern* oscillatori con livelli e durata caratteristici che influenzano il meccanismo adesivo. Analizzando qualitativamente/quantitativamente le variazioni di calcio citosolico è stato possibile classificarle in base



alle loro caratteristiche e collegarle ai recettori coinvolti. Inoltre la quantità di calcio mobilizzata per piastrina può essere predittiva per la mancata adesione stabile conseguente alla iniziale interazione piastrinica al substrato.

Successivamente si è cercata una correlazione tra i “pathways” attivatori e il genotipo/fenotipo piastrinico, inteso come diversa densità recettoriale di  $\alpha_2\beta_1$ , la principale glicoproteina coinvolta nel processo. I risultati, associati alle prove funzionali riportate in letteratura, hanno consentito di fornire al concetto di “iperaggregabilità” piastrinica un significato biochimico ben preciso: un fenotipo/genotipo ad elevata densità recettoriale per  $\alpha_2\beta_1$  è in grado di avere “pathways” attivatori con un profilo identificabile e riconducibile ad una risposta di adesione/agggregazione maggiore rispetto al fenotipo/genotipo a bassa densità recettoriale per  $\alpha_2\beta_1$ . In sintesi, il VWF ed il collagene sinergizzano nell’indurre attivazione piastrinica in condizioni di elevate forze di scorrimento ed inoltre si evince come i livelli di espressione di  $\alpha_2\beta_1$  siano critici nel promuovere l’adesione piastrinica al subendotelio. Tali meccanismi rivestono un ruolo chiave nel correlare l’adesione/agggregazione piastrinica alla trombo-formazione in corrispondenza di una placca aterosclerotica complessa rappresentando così delle variabili che possono influenzare l’*outcome* di questa patologia ed il suo esordio clinico.

Un’altra linea di ricerca sviluppa dal Laboratorio riguarda il ruolo della serotonina nel meccanismo di adesione/attivazione piastrinica. È noto il ruolo della serotonina nella modulazione della trombo-formazione in condizioni di elevate forze di scorrimento, come anche il suo ruolo di molecola procoagulante. Sono state quindi analizzate e caratterizzate le variazioni di  $[Ca^{++}]_i$  in piastrine traslocanti su VWF in condizioni di alto shear rate utilizzando antagonisti del recettore 5-HT<sub>2A</sub> per la serotonina.

È proseguito lo studio in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Interna e Cardiovascolare (Università degli Studi di Perugia) relativo all’aumento intracellulare di ossido nitrico (NO) nelle piastrine sottoposte ad elevate condizioni di flusso. Nel 2009 gli esperimenti condotti hanno evidenziato come l’NO di derivazione piastrinica influenzi la trombo-formazione e la stabilizzazione dell’aggregato in condizioni di alto shear rate.

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 (agggregazione piastrinica). Tale area è stata implementata per quanto riguarda la standardizzazione e il controllo della qualità interna ed esterna, definendo intervalli di normalità relativi alla popolazione afferente al laboratorio per tutti i test eseguiti. Inoltre per la prima volta il Laboratorio di Biologia Vascolare ha partecipato a programmi di Verifica Esterna di Qualità certificando 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.

### Progettualità Clinico-Scientifica per l’anno 2010

- Consolidare e possibilmente incrementare la raccolta di sangue intero;
- Incrementare le donazioni multicomponent;
- Avviamento del laboratorio per la tipizzazione tissutale HLA;
- Partecipazione allo sviluppo del nuovo sistema “Smart Clot” per la diagnosi delle patologie emorragiche e trombotiche.

### Pubblicazioni caratterizzanti l’attività della Struttura Operativa

- Mazzucato M, Cozzi MR, Battiston M, Jandrot-Perrus M, Mongiat M, Marchese P, Kuniccki TJ, Ruggeri ZM, De Marco L. Distinct spatio-temporal Ca<sup>2+</sup> signaling elicited by integrin alpha2beta1 and glycoprotein VI under flow. *Blood*. 2009 Sep 24;114(13):2793-801

# 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

Borsisti:

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

Dr.ssa A. Marus

La Struttura Operativa Complessa di Microbiologia, Immunologia e Virologia svolge attività di diagnosi di laboratorio e di ricerca in ambito microbiologico, immunologico e virologico, in particolare per le patologie correlate all'ospite oncologico e immunocompromesso. Svolge inoltre funzione di supporto istituzionale per la valutazione delle infezioni ospedaliere e, in ambito istituzionale e regionale, per il Registro delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici. La S.O.C. è suddivisa nei Settori di Batteriologia-Micologia-Parassitologia, Sierologia-Virologia, Biotecnologie e Immunologia.

Nel corso del 2009 i vari Settori della S.O.C. hanno continuato la collaborazione, per quanto di competenza, per l'implementazione dei programmi di informatizzazione che coinvolgono l'Istituto: in particolare, a completamento della piattaforma G3 (che ha reso possibile la richiesta informatica delle prestazioni sia per pazienti ricoverati che per pazienti ambulatoriali dell'Istituto connettendo Accettazione, Sale prelievi e Reparti con il Laboratorio) e a completamento del nuovo Sistema Gestionale di Laboratorio Regionale DNLab (entrambi avviati nel 2008), hanno collaborato all'avvio e introdotto la firma elettronica dei referti.

Nel corso dell'anno la S.O.C. ha contribuito all'attività che è stata richiesta per il raggiungimento della Certificazione del sistema di gestione per la qualità del Dipartimento (regolata dalle Norme quadro della serie ISO 9000) ottenuta nel luglio 2009. Tale sistema 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. Al fine di raggiungere l'obiettivo stabilito dalla Norma, l'organizzazione ha dovuto:

1. identificare i processi necessari per il sistema di gestione della qualità e la loro applicazione nell'ambito di tutta l'organizzazione o di un servizio specifico;
2. stabilire la sequenza e le interazioni tra i diversi processi;
3. stabilire i criteri ed i metodi necessari per assicurare l'efficace funzionamento e controllo dei processi;
4. assicurare la disponibilità delle risorse e delle informazioni necessarie per supportare il funzionamento e il monitoraggio dei processi;
5. monitorare, misurare ed analizzare i processi;
6. attuare le azioni necessarie per conseguire i risultati pianificati e perseguire il

miglioramento continuo dei processi.

La S.O.C. ha inoltre collaborato al programma di accreditamento all'eccellenza secondo Accreditation Canada dell'Istituto.

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

### **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 e/o quantitativo dei genomi virali e di microrganismi di interesse clinico nell'immunocompromesso (*Pneumocystis carinii*), la ricerca diretta di antigeni virali (CMV) o microbici (*Aspergillo*, *Cryptococcus neoformans*) di particolare interesse nel paziente oncologico e/o immunocompromesso, vengono effettuate mediante metodiche e strumentazioni soggette a periodica valutazione, implementate ed aggiornate in relazione alle innovazioni tecnologiche e di strumentazione, alle richieste dei clinici e ai nuovi protocolli, all'organizzazione del laboratorio stesso.

In particolare, abbiamo concluso la valutazione di un sistema real time PCR per il dosaggio di HIV e HCV con caratteristiche analitiche e soglie di sensibilità che meglio soddisfano le richieste cliniche e consentirà di eseguire altre indagini diagnostiche in parallelo. 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, stiamo considerando la possibilità di integrare il sistema con ulteriori valutazioni adeguate a supportare i nuovi schemi terapeutici applicati, anche mediante l'ausilio di schemi interpretativi allo studio nell'ambito di rapporti collaborativi precedentemente instaurati (Zazzi et al., 2009).

I principali parametri sierologici, virologici e molecolari sono regolarmente monitorati tramite Programmi di Valutazione della Qualità Interno ed Esterno (NEQAS, Programmi Regionali, QCMD). Prosegue la nostra partecipazione al progetto per il controllo delle infezioni nei pazienti immunocompromessi, coordinato da un gruppo esperto nelle infezioni virali nel paziente sottoposto a trapianto.

I principali obiettivi sono: i) la standardizzazione delle metodologie di laboratorio da utilizzare per il monitoraggio virologico dei pazienti nella fase post-trapianto, con particolare riferimento alle determinazioni quantitative; ii) la definizione del materiale biologico più idoneo (sangue intero e/o cellule mononucleate e/o plasma/siero); iii) la definizione del valore soglia clinico di alcuni dosaggi virologici (EBV, CMV, HHV8).

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, abbiamo instaurato una 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.

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, continua sempre con grande impegno. 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. Tali soggetti risultano inseriti in particolari protocolli sulla base di progetti e studi concordati tra clinici e laboratorio.

In particolare, per quanto riguarda lo studio del ruolo di agenti infettivi e del sistema immunitario nello sviluppo di tumori, la collaborazione interattiva con i clinici è stata par-

ticolarmente attiva nello studio dell'infezione da HHV8 e insorgenza di patologie relate (sarcoma di Kaposi in HIV+ e HIV-; linfoproliferazioni 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). Sono stati costituiti dei database di laboratorio integrati con le informazioni cliniche, utili per le elaborazioni statistiche. Nei pazienti HIV+ che hanno sviluppato linfoproliferazioni HHV8-relate, lo studio della viremia HHV8, in relazione ai parametri immunologici, si è confermato un parametro clinico utile quale marcatore predittivo di sviluppo e progressione di malattia e nel monitoraggio della risposta alla terapia utilizzata. Valori elevati di viremia HHV8 erano predittivi di una peggior sopravvivenza, nonostante le curve di sopravvivenza fossero simili per le diverse patologie linfoproliferative HHV8-relate (Simonelli et al., 2009).

Per quanto riguarda lo studio su HP e CG, l'attenzione si è focalizzata su soggetti con gastrite cronica atrofica, segni di scarsa funzionalità delle cellule parietali gastriche e lesioni precancerose, dove l'associazione con infezione da HP in atto o pregressa è stata dimostrata nel 48% dei casi, con una frequenza di isolamento di HP bassa e la presenza di un microbiota gastrico composto in un considerevole numero di campioni. L'approccio collaborativo-multidisciplinare ha consentito un'analisi genetica molecolare focalizzata sul gene "metilene-tetraidrofolato redutasi" (MTHFR) in soggetti con CG e in parenti di primo grado di soggetti con CG allo scopo di individuare precocemente persone maggiormente a rischio di evoluzione a CG e di identificare parametri qualitativi per una migliore diagnosi (De Re V., Tumour Biol, in press). Due studi, uno virologico e uno sul recupero immunologico in una coorte di 33 pazienti HIV+ e HIV- con NHL alto grado sottoposti ad ASCT, sono stati completati e sottoposti per pubblicazione (Bortolin MT et al, AIDS Res Hum Retroviruses, in press; Simonelli C, Zanussi S, Clin Infectious Diseases, accettato).

Nell'ambito del Progetto Europeo FP6 Cancer Control using Population Registries based Biobanks (CCPRB), si è concluso lo studio caso controllo che ha analizzato la possibile associazione tra riattivazione dell'infezione da EBV nelle madri in gravidanza e insorgenza di leucemia linfatica acuta nei bambini, utilizzando un'ampia casistica di campioni biologici raccolti in Finlandia e Islanda. In questi due Paesi, tramite il registro nazionale tumori, sono stati identificati tutti i casi di leucemia e linfoma dell'infanzia e identificate le madri. Complessivamente, sono stati selezionati e analizzati circa 3000 campioni di siero raccolti allo screening gravidanza (per ogni madre/caso, tre madri/controlli), valutando in cieco la reattività anticorpale per diversi marcatori di EBV (infezione in atto, pregressa e/o riattivata). La riattivazione sierologica EBV associata ai marcatori virologici Early e ZEBRA era simile tra casi e controlli non supportando un ruolo dell'infezione da EBV nell'eziopatogenesi della leucemia infantile (Tedeschi et al., 2009).

Nel corso dell'anno 2009 il Settore di Immunologia, oltre alla collaborazione con i Settori di Sierologia-Virologia e Biotecnologie su riportata, 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, è stata evidenziata 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. 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 tutto l'arco dell'anno, il Settore ha espletato attività ambulatoriale per la valutazione delle procedure di screening anti-tubercolare, cui sono stati sottoposti dipendenti di nuova assunzione, dipendenti che avevano avuto recenti contatti con pazienti risultati affetti da TBC e dipendenti sottoposti a routinari controlli periodici o controlli post-vaccinazione.

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 in maniera determinante all'attività che è stata richiesta per il raggiungimento della certificazione del sistema di gestione per la qualità (regolata dalle Norme quadro della serie ISO 9000).

### 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). 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 del 2009 è stato consolidato l'uso di una nuova strumentazione automatica, introdotta nel 2008, per l'esecuzione delle identificazioni e dei test di sensibilità agli antibiotici di batteri e lieviti, più standardizzata e veloce rispetto alla precedente. Nel corso dell'anno 2009 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 2009 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*. Con la S.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva ha inoltre continuato la collaborazione nell'ambito del Progetto "Efficacia e sicurezza di Budesonide-MMX™ (CB-01-02) per via orale in compresse a rilascio prolungato da 6 mg e 9 mg in pazienti con colite ulcerosa attiva lieve o moderata. Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy versus placebo, con braccio di riferimento addizionale per la valutazione di Entocort® EC" (Responsabile del Progetto Dr. R. Cannizzaro).

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 2009 il Settore ha continuato anche l'esecuzione dei Controlli di Qualità Esterni organizzati dalla Regione.

### RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2008		2009	
	Interni	Esterni	Interni	Esterni
Esami batteriologici, micobatteriologici, micologici e parassitologici	6234	6598	6673	5460
Esami sierologia-virologia	10260	7156	9516	5831
Procedure molecolari*	2527	1267	3995	2452
Resistenze HIV1	20	58	5	58
Viremie HIV1	400	1063	145	1368
Viremie Herpesvirus	39	34	39	159
Viremie HCV	63	93	135	241
Rilevazione <i>Pneumocystis carinii</i>	13	0	4	0
Tipizzazione linfocitaria	4282	5205	2523	6032
Autoimmunità	159	991	137	868
Valutazione paraproteinemie	385	412	466	391

\* si comprendono procedure di estrazione di acidi nucleici, reazioni polimerasiche qualitative e quantitative e reazioni di sequenziamento derivate dall'attività di diagnostica e ricerca clinica.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Zazzi M, Prosperi M, Vicenti I, Di Giambenedetto S, Callegaro A, Bruzzone B, Baldanti F, Gonnelli A, Boeri E, Paolini E, Rusconi S, Giacometti A, Maggiolo F, Menzo S, De Luca A; ARCA Collaborative Group (tra i componenti del quale Zanussi S). Rules-based HIV-1 genotypic resistance interpretation systems predict 8 week and 24 week virological antiretroviral treatment outcome and benefit from drug potency weighting. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Sep; 64(3): 616-24.
- Tedeschi R, Luostarinen T, Marus A, Bzhalava D, Ogmundsdottir HM, Dillner J, De Paoli P, Surcel HM, Pukkala E, Lehtinen M, Lehtinen T. No Risk of Maternal EBV Infection for Childhood Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Oct; 18(10): 2790-2.
- Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, Talamini R, Bortolin MT, Berretta M, Spina M, Morassut S, Vaccher E, De Paoli P, Carbone A, Tirelli U. Plasma HHV-8 viral load in HHV-8-related lymphoproliferative disorders associated with HIV infection. *J Med Virol.* 2009; 81(5): 888-96.



# Oncoematologia Clinico Sperimentale

## Personale clinico-scientifico



Responsabile:	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. D. Benedetti

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 2009 orientandosi verso 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 **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, ecc. 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, sospensioni linfonodali:

BCR/ABL [t(9;22) M-BCR], BCR/ABL [t(9;22) m-BCR], BCR/ABL [t(9;22)  $\mu$ -BCR], AML1/ETO [t(8;21)], PML/RAR $\alpha$  [t(15;17)], CBF $\beta$ /MYH11 [inv(16)], MLL/AF4 [t(4;11)], E2A/PBX1 [t(1;19)], TEL/AML1 [t(12;21)] (leucemie), ALK/NPM [t(2;5)], BCL2/IgH [t(14;18) MBR], BCL2/IgH [t(14;18) mcr], BCL1/IgH [t(11;14) MTC], API2/MLT [t(11;18)], Clonalità B (FR1-JH/CDR3-JH) (linfomi), studio delle mutazioni del gene JAK2 in sindromi mieloproliferative croniche, studio delle mutazioni somatiche delle regioni variabili dei geni IGH in Leucemie Linfatiche Croniche a fenotipo B (LLC).

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

La S.O.C. produce refertazione formale per quanto concerne la ricerca, mediante sonde FISH, di aberrazioni cromosomiche specifiche in LLC (del11q, tris12, del13q, del17p) e in Mieloma Multiplo (del13q). È stata introdotta la refertazione per del17p, iperplodia 5,

9, 15, rottura cromosoma 14 (regione 14q32), t(11;14) in Mieloma Multiplo e t(11;14) in Linfoma Mantellare.

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

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 2008/2009.

**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.** Tali 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. È stata studiata la capacità dell'anticorpo anti CD49d umanizzato Natalizumab (R&D Dept. di Biogen-IDEC/Elan) di bloccare le interazioni fra la molecola CD49d e i suoi ligandi (e.g. VCAM-1, Fibronectin, cs-1 fragments, Emilin-1 c1q-like domain) su linee cellulari esprimenti CD49d e cellule di LLC. 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 che anticorpi monoclonali anti-CD49d sono 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". Le ricadute funzionali di tale organizzazione sovramolecolare sono state indagate tramite ingaggio di CD49d mediante VCAM-1 e/o il frammento CS-1 di fibronectina, o di CD38 mediante anticorpi agonisti e/o il rispettivo ligando CD31. Inoltre, è in corso di studio il coinvolgimento di CD49d nel funzionamento della forma variante di CD44 come "docking receptor" per la metalloproteasi "MMP9", come anche le interazioni molecolari e funzionali tra CD49d e CD38 in sottopopolazioni rare a fenotipo "tumor-initiating cells" ("side population"). È stata investigata la distribuzione dei summenzionati ligandi delle molecole CD49d e CD38 negli aggregati delle biopsie midollari e nei linfonodi, e la presenza di macrofagi esprimenti CD68, responsabili, secondo il modello ipotizzato, della produzione di TNF-alpha ed altre citochine in grado di regolare positivamente l'espressione di VCAM-1 su cellule microambientali stromali/endoteliali, e le cui infiltrazioni negli aggregati linfoidi midollari sono state correlate con i livelli di espressione di VCAM-1 in tali tipi cellulari.

**ii) Determinazione di una metodica di citofluorimetria multiparametrica avanzata atta a quantizzare il numero di cellule e progenitori endoteliali circolanti.** Tramite metodi di citofluorimetria multiparametrica avanzata sono state rilevate interessanti correlazioni tra il numero di cellule CD34+ circolanti e/o progenitori endoteliali ed i livelli di espressione di CD38 e CD49d sulle cellule di LLC; tali risultati preliminari rappresenterebbero una prova "in vivo" dell'ingaggio di CD38 e CD49d con i rispettivi ligandi e potrebbero anch'essi essere propedeutici ad un impiego clinico di molecole bloccanti CD38 e CD49d.

**iii) Identificazione di sottogruppi di LLC ad espressione di combinazioni stereotipate**

di immunoglobuline di superficie (*B cell receptor*, *BCR*). L'obiettivo di tali studi è quello di identificare putativi antigeni coinvolti nella definizione delle caratteristiche clinico-biologiche delle LLC e putativi bersagli per immunoterapia specifica. In una casistica di circa 1500 casi di LLC, è stato studiato un peculiare sottogruppo di LLC esprimente il gene IGHV3-23, privo di espressione stereotipata di BCR, che, nonostante uno stato mutazionale "mutato" dei geni IGHV3-23, presentava un andamento clinico peggiore sia della totalità delle LLC con geni IGHV "mutati", sia del sottogruppo di LLC con stato mutazionale "mutato" dei geni IGVH appartenenti alla famiglia IGHV3. Tale caratteristica era accompagnata dalla conservazione, all'interno della sequenza genica IGHV, degli aminoacidi implicati nel riconoscimento e nel legame da parte di superantigeni. Studi del profilo genico hanno identificato, in LLC esprimenti il gene IGHV3-23, livelli più bassi di alcuni geni che codificano per proteine a funzione pro-apoptotica o anti-proliferativa (es. TIA-1, PDCD4, RASSF5) e di cui è stata documentata la regolazione negativa dovuta a specifici microRNA (es. miR15a e miR16-1). Sono stati descritti livelli più elevati di miR15a e miR16-1 in LLC esprimenti il gene IGHV3-23 mutato, se comparati ai livelli delle altre LLC con gene IGHV mutato. Il legame fra espressione dei microRNA e stimolazione del BCR è in corso di studio, a tal riguardo è stata rilevata una modulazione di alcuni microRNA (inclusi miR15a e miR16-1) in seguito a stimolazione del BCR.

**iv)** *Identificazione del gene expression profile (GEP) differenziale di sottogruppi di LLC portatori di specifiche lesioni citogenetiche.* L'obiettivo è di identificare il GEP differenziale di sottogruppi di LLC portatori o meno di lesioni citogenetiche caratterizzate da modificazioni della via metabolica di attivazione della proteina apoptotica p53 (es. LLC con delezione 17p e/o mutazioni puntiformi del gene p53), anche in seguito a trattamento in vitro con piccole molecole (es. Nutlin-3) attivatrici non genotossiche di tale via metabolica. Sono stati evidenziati GEP differenziali diversi se le cellule di LLC trattate con molecole attivatrici della via metabolica di p53 sono o meno portatrici di lesioni della via di p53. È stato definito un profilo genico differenziale caratterizzato dalla sovraespressione del gene MDM4/MDMX per le cellule di LLC con configurazione non alterata per il gene p53 e che apparivano del tutto resistenti allo stimolo pro-apoptotico indotto da Nutlin-3. La resistenza al trattamento con Nutlin-3 nei pazienti presentanti cellule di LLC con lesioni alla via di p53 (e.g. delezioni e/o mutazioni) è risultata correlata a bassi livelli di espressione di geni oncosoppressori (e.g. PSMB6, RPL26, ZBTB4) e ad un'alta espressione del gene ARHGDI. Bassi livelli basali del gene BIRC4BP/XAF-1 sono stati correlati con un'elevata resistenza al trattamento con Nutlin-3 sia in pazienti con cellule portanti lesioni alla via di p53 che in pazienti con cellule prive di lesioni a questa via. È stata inoltre evidenziata una maggiore espressione di MDM4/MDMX e ARHGDI in cellule di LLC se comparate alla controparte normale ricavata da donatori sani, anche nel contesto di gruppi di LLC a diversa prognosi.

**v)** *Studio della delezione cromosomica del braccio q del cromosoma 13 in LLC.* Sono in corso studi mediante sonde FISH atti a caratterizzare la delezione 13q "normale", comprendente il locus dei miR15a e miR16-1, e la delezione 13q "lunga", comprendente anche il locus del gene ERB-1, e studi di microarray al fine di determinare il profilo genico differenziale associato alle due diverse delezioni.

**b) Progettualità legata alla valutazione dei progenitori emopoietici autologhi per reinfusione in pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi**

Il SOECS partecipa alla progettualità relativa alle terapie ad alte dosi con rescue con cellule staminali autologhe al fine di studiare pazienti tipicamente identificati come scarsi "mobilizzatori" di cellule staminali periferiche, cioè anziani e/o affetti da patologie infettive specifiche associate a tumore. Sono state valutate le caratteristiche immunofenotipiche, funzionali e differenziali di precursori emopoietici CD34+ ricavate da pazienti sottoposti a terapia di mobilizzazione per chemioterapia ad alte dosi. Studi di "clustering immunofenotipico" hanno evidenziato, nell'ambito dei precursori CD34+ derivati da pazienti con capacità di mobilizzazione diverse, almeno due profili fenotipici "discreti" caratterizzati

dall'espressione differenziale di alcuni marcatori di membrana (CD41, CD61, CD90), ora in corso di caratterizzazione più estesa.

### c) Progettualità legata all'attività della "core facility microarray"

Nell'ambito del SOECS è operativo un Laboratorio deputato a studi di "gene expression profiling" (GEP) mediante "microarrays" su vetrino. 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. Il Laboratorio porta avanti progettualità anche in ambito non onco-ematologico in collaborazione con vari gruppi dell'Istituto ed è parte della Rete Nazionale di Bioinformatica oncologica (RN-BIO).

### Altri prodotti scientifici

- Identificazione e trasferimento nella routine clinica (procedure diagnostiche/prognostiche) di nuovi fattori prognostici in LLC molecolari (stato mutazionale dei geni IGHV, antigen-driven selection, specifici segmenti IGHV) ed immunofenotipici (es. CD49d, profilo d'espressione di antigeni di membrana, "score immunofenotipico")

## RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ DIAGNOSTICA

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

Prestazione	2008	2009
Esami morfologici*	718	365
Tipizzazioni immunofenotipiche e ricerca eccessi clonali**	7048	5545
Prestazioni di diagnostica molecolare***	2030	2311
FISH****	193	636
Saggi clonogenici completi*****	416	342

\* 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 cifoide;

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

### Publicazioni che caratterizzano l'attività della Struttura Operativa

- Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Maffei R, Laurenti L, Rossi D, Del Principe MI, Zucchetto A, Bertoni F, Rossi FM, Bulian P, Cattarossi I, Ilariucci F, Sozzi E, Spina V, Zucca E, Degan M, Lauria F, Del Poeta G, Efremov DG, Marasca R, Gaidano G, Gattei V. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicentre study. *Br J Haematol.* 2009 Feb;144(4):492-506. Epub 2008 Nov 19.
- Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Spina V, Gattei V, Capello D, Forconi F, Lauria F, Gaidano G. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall

survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res.* 2009 Feb 1;15(3):995-1004.

- Secchiero P, Melloni E, di Iasio MG, Tiribelli M, Rimondi E, Corallini F, Gattei V, Zauli G. Nutlin-3 up-regulates the expression of Notch1 in both myeloid and lymphoid leukemic cells, as part of a negative feedback antiapoptotic mechanism. *Blood.* 2009 Apr 30;113(18):4300-8. Epub 2009 Feb 3.
- Zauli G, di Iasio MG, Secchiero P, Dal Bo M, Marconi D, Bomben R, Del Poeta G, Gattei V. Exposure of B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells to nutlin-3 induces a characteristic gene expression profile, which correlates with nutlin-3-mediated cytotoxicity. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009 Jun;9(4):510-8.
- Zucchetto A, Benedetti D, Tripodo C, Bomben R, Dal Bo M, Marconi D, Bossi F, Lorenzon D, Degan M, Rossi FM, Rossi D, Bulian P, Franco V, Del Poeta G, Deaglio S, Gaidano G, Tedesco F, Malavasi F, Gattei V. CD38/CD31, the CCL3 and CCL4 chemokines, and CD49d/vascular cell adhesion molecule-1 are interchained by sequential events sustaining chronic lymphocytic leukemia cell survival. *Cancer Res.* 2009 May 1;69(9):4001-9. Epub 2009 Apr 21.

## 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.

L'attività della S.O.S.D. Raccolta e Manipolazione di Cellule Staminali 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, relativo a progetti di ricerca corrente e finalizzata.

Nell'anno 2009 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 40 procedure di raccolta aferetica di cellule staminali da sangue periferico e 3 da midollo. Sono state eseguite 41 procedure di reinfusione in pazienti che hanno ottenuto un pronto recupero emopoietico post-reinfusione. Si è ottenuta la certificazione ISO in giugno 2009 e si è proseguito nelle procedure di accreditamento secondo quanto indicato dal GITMO, CNT, JACIE, EBMT con particolare attenzione alle operazioni di manipolazione con la messa in funzione della "Clean Room", ambiente controllato che rispecchia le normative europee per quanto richiesto circa il "processing" delle CSE. La "Clean Room" in uso è un ambiente di classe A-C-D per la purezza dell'aria, misurata come numero di particelle in sospensione da 5 micrometri e 0,5 micrometri per metro cubo, sia in condizioni di riposo che in attività operativa. L'accesso è consentito solo a personale adeguatamente addestrato e aggiornato, indicato nominalmente da apposita lista di identificazione. Ogni operazione all'interno della "Clean Room" viene riportata per tipologia e durata. Vengono registrati gli "eventi avversi" e applicate le azioni correttive. È presente un registro delle procedure comprese le operazioni di sanificazione. Queste ultime sono concordate con il reparto clinico, in modo da utilizzare le stesse sostanze di sanificazione per evitare resistenze microbiche crociate. È attiva la procedura di controllo microbiologico della "Clean Room" mediante campionamenti dell'aria, delle superfici di lavoro, dei pavimenti, delle attrezzature. Il programma di controllo, effettuato in stretta collaborazione



con la S.O.C. di Microbiologia, Virologia, Immunologia, prevede campionamenti giornalieri, settimanali e mensili. Mensilmente è prevista sterilizzazione ambientale mediante fumigazione.

Questa acquisizione tecnologica ci permette di ottemperare ai requisiti previsti dalle normative 2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE, ai sensi della legge 219/2005, nonché in relazione a quanto previsto dall'accordo di Conferenza Stato-Regioni del 10/7/2003. Infatti tutti i Centri che lavorano, conservano e distribuiscono *tessuti e cellule* per trapianto devono essere autorizzati dalle Regioni, essere sottoposti a verifica e certificati dall'Autorità Competente in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Il programma di ispezioni finalizzato alla certificazione dei Centri in Italia è organizzato attraverso una collaborazione tra il Centro Nazionale Trapianti, il Centro Nazionale Sangue e l'organismo internazionale di qualità JACIE, rappresentato a livello nazionale dal GITMO. Abbiamo presentato domanda di ispezione al FACT-JACIE per l'accreditamento.

Nel corso dell'anno 2009 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 migliori 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. 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 in atto la sua brevettazione (Brevetto Europeo in fase di definizione). 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. Onco-ematologia Clinico-Sperimentale per lo sviluppo dei progetti clinici e di ricerca nell'ambito delle terapie ad alte dosi con supporto di precursori emopoietici. Inoltre la S.O.S.D. collabora per programmi di ricerca con la S.O.C. Oncologia Sperimentale 2, lo Scripps Research Institute La Jolla (CA, USA), il Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università di Padova e con l'I.R.C.C.S.- Policlinico dell'Università degli Studi di Milano.

### Risultati rilevanti

- Consolidamento ed espansione del progetto di supporto alla terapia ad alte dosi in pazienti affetti da HIV e Linfomi correlati.
- Progettazione di nuove camere a flusso per lo studio dei fenomeni adesivi cellulari.
- Domanda di brevetto europeo per "SMART CLOT".
- Proposta di un nuovo approccio biofisico per la determinazione della Koff e Kon nei processi d'interazione cellula-superficie.

Per il 2010, 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 30-40 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 2010 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 2 saranno indirizzati principalmente allo studio dell'adesione cellulare in condizioni di flusso con particolare riguardo allo studio dei meccanismi che regolano:

1. l'omeostasi coagulativa e riparazione del danno vascolare.
2. la neoangiogenesi ed aterosclerosi (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).
3. homing delle cellule staminali (in collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2).
4. ottimizzazione dell'uso delle cellule staminali mesenchimali in ambito di medicina rigenerativa.

Nell'ambito dei progetti di ricerca sperimentale per l'anno 2010 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 CA, “fisiopatologia dell'emostasi e sistemi di flusso (biologia vascolare)”;
- Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università Di Padova (biologia vascolare);
- ASI (Agenzia Spaziale Italiana) “A new “in vitro” closed filtration device which detects thrombus formation under different shear forces”;
- Università di Udine, Ingegneria elettrotecnica, studio di sensori tridimensionali per la determinazione della formazione del trombo piastrinico.

#### **Linea 3:** “Neoplasie Ematologiche”.

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 DELL'ATTIVITÀ

Procedure di raccolta	43
Unità congelate	159
Procedure di re infusione	41
Unità scongelate	90

### Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abbruzzese L, Ferremi P, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009 Aug 13;114(7):1306-13.
- Mazzucato M, Cozzi MR, Battiston M, Jandrot-Perrus M, Mongiat M, Marchese P, Kunicki TJ, Ruggeri ZM, De Marco L. Distinct spatio-temporal Ca<sup>2+</sup> signaling elicited by integrin alpha2beta1 and glycoprotein VI under flow. *Blood*. 2009 Sep 24;114(13):2793-801.

## Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

# Patologia Oncologica

### Personale clinico-scientifico



**Dirigente Medico Responsabile: Dr. A. Steffan**

Medico Contrattista e Responsabile:  
Borsista:

Dr.ssa C. Durante  
Dr.ssa S. Cervo

### Attività Caratterizzante

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica è nata dall'esigenza di coniugare l'attività clinica e di ricerca nel campo dei marcatori tumorali. La diagnostica oncologica riveste un interesse sempre maggiore nello screening e nel follow-up della malattia neoplastica e riveste un ruolo importante nel trasferimento dei nuovi test. La S.O.S.D. sfrutta strumentazioni all'avanguardia in una core-facility con il Laboratorio di Chimica Clinica per l'esecuzione e implementazione dei marcatori tumorali. L'importanza strategica di questa Struttura è la realizzazione di un servizio di diagnostica di laboratorio orientata al paziente oncologico, con particolare riferimento alla gestione dei protocolli di ricerca e ai collegamenti con le Strutture precliniche. Inoltre, coordina il Progetto di Biobanca dell'Istituto per la Direzione Scientifica. Durante il 2009 la Struttura Operativa si è certificata 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 Struttura inoltre collabora con la S.O.S.D. di Raccolta e Manipolazione delle Cellule Staminali (protocollo sui pazienti trapiantati).

La S.O.S.D. di Patologia Oncologica nel 2009, ha eseguito tutta l'attività di accettazione prelievi per la S.O.C. Immunotrasfusionale e la S.O.C. di Microbiologia, Immunologia e Virologia dei campioni del Centro Prelievi e degli interni.

Ha seguito l'intero processo di informatizzazione del Laboratorio di Chimica e della Patologia Oncologica (DNLAB) con firma elettronica.

**Marcatori Tumorali:** Oltre alla consolidata attività diagnostica la S.O.S.D. di Patologia Oncologica ha valutato nel 2009 alcuni nuovi marcatori come: CEA IgM, PSA IgM, SCC IgM. Abbiamo anche valutato VEGF e IL8 che sono ancora in fase di valutazione per quanto riguarda i percorsi diagnostici.

**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.

#### 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.

È anche Servizio per la sorveglianza della Terapia Anticoagulante Orale.

**Unità Produttiva: Laboratorio di Citofluorimetria: “Diagnostica Citometrica”:** il Laboratorio di Citometria esegue tutta la diagnostica di immunologia piastrinica, gestisce i controlli di qualità degli emocomponenti per tutto il Dipartimento Trasfusionale di Area Vasta.

#### Attività di ricerca

Valutazione ed implementazione di nuovi biomarcatori tumorali utilizzabili per diagnosi e stadiazione 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. Coordinamento della Bio-Banca d'Istituto per la Direzione Scientifica.

**Partecipa come Unità operativa 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).

**Progettualità all'interno di ACC:** Progetto Biobanca. L'attività su tale progetto sarà tutta orientata all'attuazione dei protocolli condivisi con gli altri IRCCS per quanto riguarda la raccolta e lo stoccaggio dei campioni biologici.

#### RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	Anno 2008	Anno 2009
Esami per esterni:	20.520	20.254
Esami per interni:	17.307	21.130
TOTALE:	37.827	41.384

**Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Paradiso A, Mangia A, Orlando C, Verderio P, Belfiglio M, Marchetti A, Bertario L, Chiappetta G, Gion M, Tonini GP, Podo F, Vocaturo A, Silvestrini R, Romani M, Belloni E, Cavallo D, Ulivi P, Tommasi S, Steffan A, Russo A, Alessio M, Calistri D, Zancan M, Parrela P, Broggin M, Giuseppe A, Buttitta F, Finocchiaro G, Mazzocco K, Veronesi G, Landuzzi L, Benevolo M, Mariani L, De Marco F, Venuti A, Giannelli G, Quaranta M, Trojano V. The Integrated Oncology Program of the Italian Ministry of Health. Analytical and clinical validation of new biomarkers for early diagnosis: network, resources, methodology, quality control, and data analysis. *Int J Biol Markers*. 2009 Jul-Sep;24(3):119-29.
- De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Steffan A, Pacenzia R, Malafronte M, Fantin D, Bertuzzi CA, Fabiani F, Morassut S, Bidoli E, Veronesi A. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol*. 2009 Dec;20(12):1936-42. Epub 2009 Jun 30



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

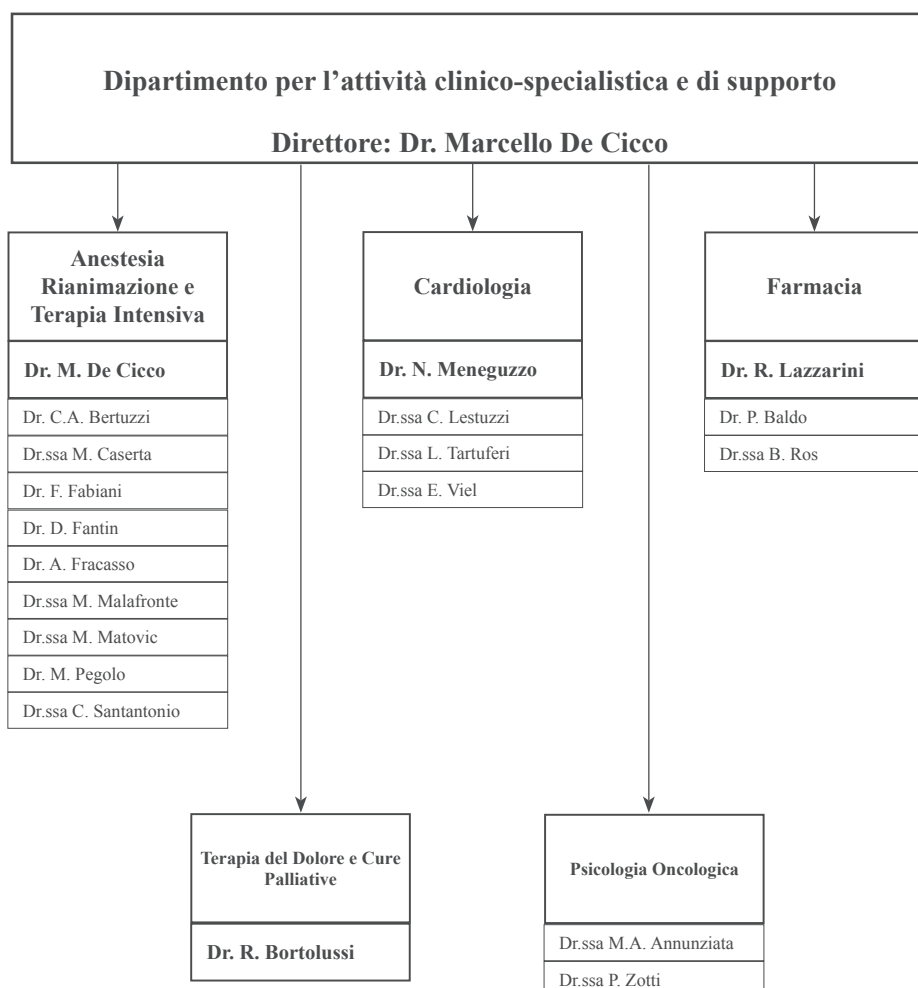
## FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

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:**

**Dr. M. De Cicco**

**Condirettore:**

Dr. D. Fantin

**Dirigenti Medici:**

Dr. C.A Bertuzzi, Dr.ssa M. Caserta,  
Dr. F. Fabiani, Dr. A. Fracasso, Dr.ssa  
M. Malafronte, Dr.ssa M. Matovic, Dr.  
M. Pegolo, Dr.ssa C. Santantonio

La Struttura Operativa Complessa di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva è articolata in diverse aree funzionali: 1) Anestesia; 2) Rianimazione; 3) Terapia Intensiva; 4) Nutrizione Artificiale; 5) Terapia del dolore (in collaborazione con la SOS di Terapia del Dolore e Cure Palliative); 6) Applicazione presidi (cateteri venosi centrali parzialmente e totalmente impiantati sottocute, cateteri pleurici a permanenza).

La S.O.C. focalizza le attività cliniche e di ricerca verso i pazienti oncologici chirurgici e medici. Anche quest'anno ha avuto un ruolo centrale nel raggiungimento dei fini istituzionali ed ha contribuito alla realizzazione di impegnativi obiettivi interdisciplinari, tra i quali la radioterapia intraoperatoria, la HIFU, le terapie ad alte dosi/trapianto di midollo, le terapie con vaccini cellulari e/o proteici, ed altri metodi innovativi di trattamento.

## Anestesia

Anche nel 2009 l'impegno anestesiológico di sala operatoria è stato elevato per la tipologia di molti interventi chirurgici di alta complessità. Nell'ambito dell'anestesia generale, oltre alle tecniche con anestetici volatili, alle anestesi bilanciate e blended, si è dato più spazio alla total intravenous anaesthesia ed alla targeted anaesthesia con l'impiego routinario del monitoraggio con bispectral index ed è proseguito il training nell'impiego della videobroncoscopia per le intubazioni difficili e dell'ecocardiografia transesofagea per il monitoraggio emodinamico perioperatorio. È continuato l'impegno volto all'ottimizzazione del controllo del dolore postoperatorio, con la stesura di protocolli antalgici mirati alla tipologia degli interventi chirurgici ed alle condizioni biologiche dei pazienti. Lo staff anestesiológico ha supportato la crescente attività degli specialisti nelle procedure invasive ed interventive endoscopiche (Gastroenterologia-ecoendoscopia) e radiologiche (termoablazioni epatiche, polmonari e renali, vertebroplastiche, chemioembolizzazioni), ed ha assicurato, oltre alle sedazioni nei servizi diagnostici, l'assistenza anestesiológica ai bambini sottoposti a radioterapia convenzionale o a tomoterapia.

## Rianimazione e Terapia Intensiva

Nello stesso anno in Terapia Intensiva è stata completata l'innovazione tecnologica dei sistemi di ventilazione polmonare con l'acquisizione di una *care station* che consente più approfondite analisi della FRC e di spirodinamica, e si sono poste le basi per un monito-

raggio telemetrico dei pazienti sottoposti a chemioterapia cardi tossica nei reparti.

Sono stati ricoverati 332 pazienti, con una degenza mediana di 2 giorni (range 1-25). Le indicazioni al ricovero in T.I. sono state: nell'88,2 % dei casi la necessità di monitoraggio e di assistenza intensiva in soggetti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore con ampio shift di fluidi e/o con fattori di rischio maggiori per eventi cardiocircolatori, respiratori e/o metabolici avversi nel postoperatorio; nel 7,9% l'insufficienza mono o multiorgano (MODS) conseguente a sepsi e/o a trattamenti oncologici di tipo medico (chemioterapia e/o radioterapia); nel 3,9% dei casi il monitoraggio elettrocardiografico ed emodinamico in corso di trattamenti chemioterapici ad elevata cardiotossicità.

### **Nutrizione Artificiale**

L'attività clinico-assistenziale in quest'ambito (Referente: Dr. D. Fantin) comprende: l'inquadramento eziopatogenetico delle sindromi disnutrizionali e malnutrizionali primitive e secondarie; il trattamento nutrizionale artificiale per via enterale (nasogastrica, PEG o PEJ) e/o parenterale, e con dietoterapia integrativa orale; il trattamento nutrizionale parenterale e/o enterale domiciliare, dopo training al paziente e/o ai congiunti sulla gestione della procedura. Le prestazioni specialistiche nel 2009 sono state complessivamente 185. La nutrizione parenterale totale per più di 7 giorni è stata praticata a 60 pazienti degenti presso le Divisioni Cliniche. È stato possibile deospedalizzare 32 nuovi pazienti in Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) e 16 in Nutrizione Enterale (NED).

### **Applicazione presidi**

Nel campo dell'applicazione e della gestione dei cateteri venosi centrali la S.O.C., con l'acquisizione dell'ecografo dedicato, ha migliorato la selezione del vaso da incannulare ed ha eliminato i fallimenti. Complessivamente sono state eseguite 1991 prestazioni specialistiche. Si segnalano, tra l'altro, 777 cateterismi venosi centrali, in gran parte con cateteri long-term parzialmente o totalmente impiantati sottocute, e 32 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 ed altre hanno avuto inizio.

È stato concluso lo studio, randomizzato in cross-over, per valutare gli effetti del trattamento insulinico intensivo sulla sintesi di glutazione e sullo stress ossidativo nei soggetti oncologici non diabetici che sviluppano iperglicemia dopo chirurgia maggiore. La sintesi di glutazione è stata determinata dosando l'incorporazione eritrocitaria di cisteina marcata infusa durante le due fasi dello studio (normo e iperglicemia), e lo stress ossidativo è stato determinato mediante i marker plasmatici della perossidazione lipidica (come le sostanze reattive all'acido tiobarbiturico-TBARS). L'euglicemia, comparata con l'iperglicemia, è stata associata a una più elevata sintesi di glutazione ( $p < 0.01$ ) e ad una minore produzione di TBARS ( $p = 0.03$ ). I risultati di questo studio saranno pubblicati sulla rivista Journal of Clinical Endocrinology Metabolism nel 2010.

Al fine di evitare il rischio di ipoglicemia associato con il rigoroso controllo glicemico mediante infusione continua di insulina, sarà condotta una sperimentazione clinica per valutare se l'associazione di un controllo glicemico meno rigido (6-7 mmol/L) con una maggiore concentrazione di cisteina (precursore del glutazione) nelle miscele nutrizionali abbia un effetto addizionale su sintesi di glutazione e riduzione di TBARS.

È proseguito lo studio volto a valutare nel trattamento fluidico-nutrizionale postoperatorio, alla luce della nota resistenza all'insulina nelle condizioni di stress, l'impatto della supplementazione con leucina sul controllo glicemico e sulla sensibilità muscolare verso l'insulina nei pazienti con cancro sottoposti a chirurgia oncologica maggiore.

È ancora attivo lo studio: “Correlazione tra profilo psicologico e grading del dolore post-operatorio dopo chirurgia elettiva oncologica”, svolto in collaborazione con la S.O.S.D. di Psicologia Oncologica.

Si è dato avvio allo studio “A multicenter randomized clinical trial comparing efficacy of continuous local anaesthetic preperitoneal infusion with thoracic epidural analgesia in postoperative pain control after major colo-rectal laparotomic surgery”.

Si segnala infine la collaborazione che la S.O.C. ha con le cattedre di Anestesia e Rianimazione delle Università di Udine, Trieste, l'Aquila, Roma e con la Cattedra di Medicina Interna dell'Università di Trieste con progetti in via di espletamento.

### RIEPILOGO QUANTITATIVO DELL'ATTIVITÀ

	2008	2009
<i>Anestesia</i>		
Anestesi generali e/o periferiche	1.958	1.934
Visite anestesiolgiche	2.290	2.410
Sedazioni	332	476
<i>Terapia Intensiva</i>		
Ricoveri	353	332
Pazienti trasferiti ai reparti d'origine	339	323
Pazienti dimessi	1	4
Pazienti deceduti	12	5
<i>Nutrizione Artificiale</i>		
Prestazioni (totale)	140	185
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	40	55
Prestazioni degenti	110	130
Pazienti in NPD	25	32
Pazienti in NED	8	16
<i>Applicazione e gestione presidi</i>		
Prestazioni per gestione presidi	1.892	1991
Cateterismi Venosi Centrali	782	777
CVC short-term	83	80
CVC per raccolta cellule staminali	53	34
CVC long-term	191	138
Port	455	525
Drenaggi pleurici a permanenza	10	32
Day Hospital	266	271

### Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa

- De Cicco M., Matovic M., Balestreri L., Steffan A., Pacenzia R., Malafronte M., Fantin D., Bertuzzi C. A., Fabiani F., Morassut S., Bidoli E., Veronesi A. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol* 2009, 20: 1936-1942.
- Massolino B., Antonione R., Malafronte M., De Cicco M., Biolo G. Intensive insulin therapy increase glutathione synthesis rate in patients with stress hyperglycemia. *Clinical Nutrition* 2009, 4 (2):9.



# Cardiologia

## Personale clinico-scientifico



**Direttore :** **Dr. N. Meneguzzo**

**Dirigenti Medici:** Dr.ssa C. Lestuzzi, Dr.ssa L. Tartuferi,  
Dr.ssa E. Viel

## Articolazione Della Struttura Operativa

All'interno della Struttura Operativa Complessa di Cardiologia si riconoscono tre aree funzionali:

- Ambulatorio clinico - elettrocardiografico: Referente Dr. ssa L. Tartuferi
- Diagnostica ecocardiografica: Referente Dr. ssa C. Lestuzzi
- Cardiologia funzionale: Referente Dr. ssa E. Viel

La tipologia degli esami che si eseguono presso la S.O.C. e il loro numero nell'anno 2009 sono sotto riportati:

- |                       |       |
|-----------------------|-------|
| • Elettrocardiogramma | 8.461 |
| • Visita cardiologia  | 3.443 |
| • Ecocardiogramma     | 2.706 |
| • Holter cardiaco     | 888   |
| • Treadmill           | 612   |
| • Holter pressorio    | 97    |

## Attività clinico-scientifica

Nell'anno 2009 l'attività della S.O.C. di Cardiologia è stata complessivamente di 16.216 prestazioni rivolte sia a pazienti ambulatoriali, esterni o in regime di ricovero o di day-hospital.

Gli esami eseguiti hanno soprattutto indirizzo clinico, ma sono altresì propedeutici all'attività di ricerca, finalizzata allo sviluppo della cardio-oncologia.

## Ambulatorio clinico – elettrocardiografico (Referente Dr. ssa L. Tartuferi)

La visita cardiologica e la valutazione elettrocardiografica complessivamente conta 11.904 pazienti

La diagnostica e la ricerca clinica ed elettrocardiografica sono state particolarmente orientate ad individuare, prevenire e trattare i potenziali effetti tossici cardiovascolari delle che-

mioterpapie o della radioterapia.

Particolare e specifica attenzione è stata rivolta alle seguenti tipologie di chemioterapia:

- pazienti trattati con antracicline;
- la valutazione elettrocardiografica è costante nei chemiotrattati con 5-FU sia per osservare il comportamento ritmologico sia per controllare la reattività coronarica;
- specifico interesse viene dedicato ai pazienti con pregressa radioterapia mediastinica e/o toracica;
- costanti sono la valutazione e il follow-up del paziente oncologico anziano a 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 sopravvivenenti e/o dei guariti;
- è stata rilevante sul piano clinico la valutazione cardiologia nei pazienti ad indirizzo chirurgico.

#### **Diagnostica ecocardiografica (Referente Dr. ssa C. Lestuzzi)**

L'imaging ecocardiografico ha confermato la sua peculiare necessità in ambito clinico e di ricerca.

2.706 sono stati gli esami ecocardiografici eseguiti nel 2009.

La valutazione ecocardiografica è risultata fondamentale per l'attività di degenza e ambulatoriale, coinvolge situazioni polimorfe ed esigenze pluridisciplinari.

La metodica ha riguardato 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 2009 conferma un'attività già collaudata (per pazienti oncologici/cardiopatici dell'Area Vasta Pordenonese), ad indirizzo sia clinico (in particolare per valutazione del rischio in pazienti ischemici o aritmici) sia orientata alla ricerca.

888 pazienti sono stati sottoposti a valutazione Holter, 612 a stress test al Treadmill, 97 al monitoraggio pressorio.

La valutazione cardiologica funzionale ha interessato allo scopo di ricerca clinica, in particolare pazienti in trattamento con 5-FU nelle sue varie modalità di somministrazione (infusiva o per os), allo scopo di slantentizzare o documentare eventi ischemici o aritmici indotti dalla chemioterapia. Inoltre, vengono controllati con test ergometrico ed Holter 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**

- **Pericarditi neoplastiche:** È in corso uno studio multicentrico sulla terapia della pericardite neoplastica (analisi comparata di diversi tipi di trattamento) in collaborazione con centri italiani ed esteri.

La casistica comprende complessivamente 194 pazienti di età compresa fra 15-86 anni (media 56), di questi 112 con carcinoma polmonae, 24 con carcinoma della mammella, 17 con altri carcinomi, 15 sarcomi, 26 linfomi.

I pazienti sono stati trattati con approcci terapeutici diversi (65 solo chemioterapia sistemica, 28 solo chemioterapia locale, 76 chemioterapia combinata locale e sistemica, in 25 solo drenaggio pericardio). 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 pericardio 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 208 pazienti, di età compresa fra 23 e 80 anni sottoposti a chemioterapia 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 nell'8.6% dei trattati con 5-FU, indipendentemente dalla modalità di somministrazione. L'elettrocardiogramma da sforzo, quando positivo, manifestava 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 di 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.

È in corso in collaborazione con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale e Clinica del nostro Istituto uno studio sui determinanti farmacogenetici responsabili della cardiotossicità in corso di terapia con fluoropiridinici.

- **Cardiopatia da antracicline:** continua l'analisi (retrospettiva-prospettica) delle cardiomiopatie da antracicline allo scopo di studiarne le caratteristiche, l'evoluzione, la risposta al trattamento convenzionale e l'outcome.

Nella nostra attuale casistica (109 pazienti arruolati dal 1984 al 2009), la cardiopatia usualmente ha manifestato un esordio precoce dopo il trattamento antraciclino 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. Anche per questa cardiopatia, analogamente ai fluoropiridinici è in corso con la S.O.C. di Farmacologia Sperimentale uno studio farmacogenetico di cardiotossicità.

- **Continua la raccolta dati su pazienti con melanoma metastatico che vengono valutati ecocardiograficamente.** Le nostre attuali evidenze mostrano che l'interessamento cardiaco risulta significativamente meno frequente di quanto riportato in passato. 115 pazienti sono stati esaminati con ecg ed ecocardiogramma; di questi 4 (3.5%) hanno mostrato interessamento cardiaco.

Le metastasi cardiache sono prevalentemente microscopiche e comunque nei nostri casi non hanno influenzato significativamente la funzione cardiaca.

- **È in atto uno studio prospettico clinico ed ecocardiografico per valutare la cardiotossicità della epiadriamicina nei pazienti anziani (> 65 anni).** Sono stati arruolati 216 pazienti (43 uomini e 173 donne) 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 235 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 chemioterapie 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, holter) nei pazienti trattati da oltre 8 anni con radioterapia sul mediastino. In particolare con l'ecocardiogramma si controlla la funzione di pompa (FEVS), la situazione pericardica e valvolare. Con lo stress test l'eventuale danno coronarico e la capacità funzionale oltre al comportamento della F.C. durante l'esercizio. L'aspetto ritmologico viene ulteriormente approfondito con l'analisi Holter. I dati preliminari confermano, come già segnalato da altri autori, la tendenza alla tachicardia sinusale con frequenza cardiaca media elevata a riposo e da sforzo nei radiotrattati. In questi pazienti risulta generalmente efficace il trattamento beta-bloccante nel controllare la tachicardia sinusale. Si valuterà la fattibilità di impiego di nuovi inibitori di frequenza cardiaca (inibitori dei canali F).

### Progettualità 2010

#### 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 sopravvivenuti" o i guariti che richiedono il controllo della situazione cardiaca a 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 ed oncologo e lo sviluppo di una figura professionale peculiare del "cardio-oncologo".

Nel 2009 la progettualità clinica si propone di ottimizzare la valutazione del paziente oncologico anziano. All'uopo è già in atto un progetto specifico per valutare il paziente ultrasessantacinquenne con neoplasia.

Inoltre specifica attenzione verrà posta ai pazienti oncologici in trattamento con nuovi chemioterapici.

**La ricerca di iniziativa primariamente cardiologica proseguirà nel 2010 come sotto specificato:**

- osservazione del rischio coronarico ed aritmico nei pazienti in trattamento con 5-FU;
- studio a lungo termine degli aspetti cardiolesivi della radioterapia mediastinica;
- risposta agli antitumorali somministrati localmente e sistematicamente nelle pericarditi neoplastiche;
- ricerca e valutazione della cardiopatia tossica da antracicline (sottogruppo > 65 anni);
- ricerca sull'incidenza dell'interessamento cardiaco nei melanomi metastatici;
- cardiomiopatia ipocinetica da antracicline;
- progetto anziani con neoplasia;
- studio del melanoma metastatico;
- controllo della cardiotossicità nella target therapy (inibitori tirosin kinasi);
- studio multicentrico per il trattamento dei tumori primitivi maligni cardiaci.

**Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Imazio M., Brucato A., Derosa F. G., Lestuzzi C., Bombana E., Scipione F., Leuzzi S., Cecchi E., Trincherò R., Adler Y. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009, 10 (3): 217-230
- Lestuzzi C., Lafaras C., Bearz A., Gralec R., Viel E., Buonadonna A., Bischiniotis T. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? *Brit J Cancer* 2009, 101 (4): 734-735 Lestuzzi C., Viel E., Tartuferi L., Crivellari D., Lombardi D., Miolo G., Fratino L., Meneguzzo N. Incidence of left ventricular dysfunction after anthracycline chemotherapy in an elderly population. Lestuzzi, Chiara, ESC Congress, Barcelona, Spain, 29 August - 2 September 2009. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 913 - -.Abstract
- Lestuzzi C., Gralec R., Viel E., Tartuferi L., Piazza R., Bearz A., Scalone S., Bidoli E., Meneguzzo N., Tomkowski W. Neoplastic pericarditis: comparison of different treatments. Lestuzzi, Chiara., ESC Congress, Barcelona, Spain, 29 August - 2 September 2009. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 913 - -.
- Lestuzzi C., Viel E., Massa L., Tartuferi L., Sinagra G., Lleshi A., Martellotta F., Miolo G., Lombardi D., Meneguzzo N. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term follow-up of 106 patients. Lestuzzi, Chiara., ESC Congress, Barcelona, Spain, 29 August - 2 September 2009. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 545 - -.Abstract
- Lestuzzi C., Santini F., De Paoli A., Frustaci S., Viel E., Telesca M., Tartuferi L., Canonieri V., Mazzucco A., Meneguzzo N. Primary malignant tumors of the heart: which treatment? Lestuzzi, Chiara., ESC Congress, Barcelona, Spain, 29 August - 2 September 2009. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 182 - -.Abstract

# Farmacia

## Personale clinico-scientifico



**Direttore:**

**Dr. L. Lazzarini**

Dirigenti Farmacisti:  
Borsiste:

Dr. P. Baldo, Dr.ssa B. Ros  
Dr.ssa S. Cecco, Dr.ssa E. Giacomini

La S.O.C. di Farmacia ha svolto attività di distribuzione di farmaci, dispositivi e diagnostici ad uso interno movimentando valori per il 2009 di 21,5 milioni di euro.

L'attività relativa al Prontuario Terapeutico Ospedaliero è continuata nell'ambito della Commissione per il P.O. di Area Vasta, la cui attività è finalizzata a politiche farmaceutiche omogenee sul Territorio.

Continua l'attività nel Comitato Etico Indipendente dell'Istituto e nel Comitato Interno per la Revisione dei Protocolli oltre a quella in altre Commissioni (controllo delle infezioni, piaghe da decubito, ospedale senza dolore, buon uso del sangue, Gruppo Trials Clinici).

La distribuzione di farmaci alla dimissione ospedaliera e sul territorio comporta servizio per 8h/5gg, in collaborazione con l'A.S.S. 6., implementando il valore del materiale distribuito (soprattutto di fascia A) grazie alla collaborazione con Medici di base e ospedalieri, per il controllo della spesa farmaceutica e la farmacovigilanza sul territorio. Il valore distribuito è stato di €510.276 per un risparmio valutabile in €482.358 a favore delle ASSL regionali. La distribuzione di farmaci ad esclusiva distribuzione ospedaliera e per le terapie antivirali è stato di €5.159.000.

L'attività di farmacovigilanza interna è stata estesa organizzando incontri scientifici e corsi ECM rivolti ai colleghi operanti sul territorio, in collaborazione con l'Ordine Professionale dei Farmacisti di Pordenone, per favorire la diffusione e l'impiego di metodi di informazione indipendente sui farmaci. A tale scopo è continuata l'attività di collaborazione con il Centro per l'Informazione sul Farmaco di Area Vasta, con sede presso la S.O.C..

La produzione galenica, consistente prevalentemente nell'attività di Farmacia Clinica (preparazione di dosi personalizzate di farmaci antiblastici e correlati, 8° anno di attività) è consistita nell'allestimento di 37.270 dosi unitarie, destinate a 2605 pazienti. I dati di produzione sono comprensivi dell'attività svolta a favore dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone (AOSMA) (che costituisce il 30% dell'attività dell'Unità Farmaci Antiblastici).

Attività correlate con la produzione galenica sono state:

- Gestione di Farmaci sperimentali (67 protocolli sperimentali e 8 compassionevoli per CRO e 7 sperimentali per AOSMA); dedicata una borsa su fondi di ricerca ed una in collaborazione con la S.O.C. Oncologia Medica C.
- Formazione dei tecnici di laboratorio (2 corsi ECM).



- Continua la partecipazione al progetto di spin-off con gruppo di lavoro “Giovani industriali” di Confindustria-Pn per l’automazione nella produzione di soluzioni medicate.

#### **Publicazioni caratterizzanti l’attività della Struttura Operativa**

- Miolo G, Baldo P, Bidoli E, Lombardi D, Scalone S, Sorio R, Veronesi A. Incidence of palmar-plantar erythrodysesthesia in pretreated and untreated patients receiving pegylated liposomal doxorubicin. *Tumori*. 2009 Nov-Dec;95(6):687-90.
- L Pazzagli, G Dusi, D Cervini, B Andria, P Baldo, F Cattel, B Pari, C Pisanelli, D Scala. Per essere più informati: Questione di “equivalenza” *Bollettino Sifo*, 55 (4) luglio-agosto 2009

## Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale Terapia del Dolore e Cure Palliative

### Personale clinico-scientifico



**Dirigente Medico Responsabile: Dr. R. Bortolussi**

Nell'anno 2009 le prestazioni della Struttura Operativa hanno visto un ulteriore incremento, sia per quanto riguarda quelle rivolte ai pazienti ambulatoriali o afferenti in day-hospital, che per quelli ricoverati, dopo quello registrato nell'anno precedente. L'aumento delle giornate di ambulatorio dedicato e una migliore collaborazione con tutte le Strutture Operative dell'Istituto hanno giustificato questa performance. Si è riscontrato anche un aumento 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.D. di Psicooncologia Oncologica si è mantenuta per tutte le situazioni con presenza di sintomatologia dolorosa e a rischio di "disagio". Dopo una serie di incontri preliminari, nel mese di novembre ha preso avvio l'assistenza domiciliare di cure palliative e terapia del dolore. Questa 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.

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

	<b>2008</b>	<b>2009</b>
<i>Terapia antalgica e cure palliative</i>		
Prestazioni (totale)	1.062	1114
Prestazioni ambulatoriali e Day Hospital	620	641
Prestazioni degenti	442	473
Prestazioni strumentali	68	79

**Dr.ssa P. Zotti**

**Attività svolta**

- È stata svolta attività clinica, di valutazione, di supporto psicologico e psicoterapia, rivolta ai malati, ai familiari, al personale sanitario, ai volontari dell'assistenza, agli operatori sociali dell'ospedale e del territorio.
- Attività in qualità di membro del gruppo di lavoro Aziendale per il progetto 'Ospedale senza Dolore.
- Interventi psicologici specialistici come membro della équipe multidisciplinare del Comitato O.R.L.-CRO. e della Associazione Laringectomizzati PN.
- Attività di tutor di tirocinanti delle facoltà di Psicologia e supervisione di studenti in fase di specializzazione e dottorato di ricerca.
- Responsabile (o co/R) aziendale dei progetti di ricerca :
- Valutazione prospettica della qualità di vita in pazienti affetti da cancro del retto localmente avanzato, sottoposti a radio-chemioterapia neoadiuvante e chirurgia nell'ambito del trial di fase 3 Interact-Leader.
- Trattamenti per tumore capo-collo. Analisi della qualità di vita e stato psicologico in pazienti con tumore alla laringe
- Compassion Fatigue” una nuova prospettiva per comprendere il disturbo da stress traumatico secondario nei sanitari: studio di validazione del questionario ProQOL- R IV (B. H. Stamm) in lingua Italiana.

## Struttura Operativa Semplice a Valenza Dipartimentale

# Psicologia Oncologica

### Personale clinico-scientifico



**Dirigente Psicologo – Responsabile**

**Dr.ssa M.A. Annunziata**

Psicologo contrattista

Dr.ssa K. Bianchet,

Psicologo borsista

Dr.ssa B. Muzzatti

Dr.ssa L. Giovannini,

Dr.ssa S. Mella, Dr.ssa

D. Narciso

Psicologia Oncologica è una Struttura Operativa Complessa di recente istituzione e rappresenta il punto di arrivo di attività psicologiche iniziate nel 1990.

L'oncologia è caratterizzata da un'intensa sofferenza emozionale (distress). A partire da questo "assunto", la S.O.S.D. persegue i seguenti obiettivi: migliorare la qualità di vita di pazienti e familiari; contribuire alla comprensione del distress; individuare e implementare interventi adatti a contenerlo; creare una cultura istituzionale sul ruolo delle emozioni nella cura globale del cancro; fornire agli operatori sanitari strumenti adeguati per la gestione del distress degli utenti e per il proprio benessere psicoemotivo; contribuire all'umanizzazione delle cure. Le attività della S.O.S.D. di Psicologia Oncologica sono declinate come di seguito riportato.

### Assistenza

Le attività psicologiche sono rivolte a utenti interni (Degenza, Day-Hospital), afferenti a tutti i reparti dell'Istituto, e a utenti esterni. L'intervento psicologico, attuato attraverso colloqui o tecniche di comprovata efficacia, ha l'obiettivo di:

- Contenere e ridurre i principali problemi emotivi legati a malattia e trattamenti.
- Affrontare l'incertezza del futuro e recuperare il senso di controllo sulla vita.
- Favorire l'adattamento alla nuova situazione.
- Stabilire una comunicazione più aperta con familiari e staff curante.
- Migliorare la Qualità di Vita

La tabella sottostante riporta le prestazioni dell'anno in corso, rapportate a quelle dell'anno precedente, e divise in interne ed esterne.

Attività Clinica – Prestazioni	Totale 2008	Totale 2009
Totale	743	1418
Interne	388	892
Esterne	355	526

L'attività clinica comprende, altresì, consulenze all'équipe curante sui casi segnalati o di difficile gestione e l'attività di sostegno a Gruppi di donne operate alla mammella c/o A.N.D.O.S. Comitato di Pordenone.

### Formazione

In oncologia, più che in altre specialità mediche, il compito della medicina non è solo la cura della malattia ma la salute della persona nella sua globalità. Questo presuppone che ogni operatore possieda le competenze psicologiche necessarie a instaurare una buona relazione, quale insostituibile strumento per favorire l'adattamento del paziente alla malattia e per migliorare la sua qualità di vita.

La S.O.S.D. di Psicologia Oncologica è coinvolta in numerose attività formative, interne ed esterne all'Istituto, rivolte al personale sanitario (medici, infermieri, ecc.) e finalizzate all'acquisizione di conoscenze sulle problematiche psicosociali della malattia oncologica e di tecniche comunicative efficaci per la costruzione di una relazione realmente terapeutica. L'attività formativa, inoltre, è rivolta alle Associazioni di Volontariato e, nel corso di quest'anno, è iniziata un'attività di formazione/supervisione degli insegnanti coinvolti nel Progetto Scuola-Ospedale, attivo presso l'Area Giovani dell'Istituto.

### Ricerca

La ricerca in psiconcologia permette di conoscere i cambiamenti indotti da malattia e trattamenti – condizione emotiva, immagine corporea, sessualità, aspetti relazionali, ecc. È strettamente collegata alla clinica, in quanto permette, sulla base delle conoscenze acquisite, di individuare e implementare interventi specifici ed efficaci.

Progetti Clinici CRO – settore di ricerca “Umanizzazione dei processi assistenziali”:

- L'impatto emotivo del test genetico BrCa1 e BrCa2. (M.A. Annunziata, R. Dolcetti);
- L'impatto del cancro sul benessere psicosociale della donna giovane affetta da carcinoma mammario (M. A. Annunziata, A. Veronesi, E. Candiani);
- La riabilitazione neuropsicologica dei pazienti con tumore cerebrale. (M. A. Annunziata, M. Arcicasa).

### 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

Nel corso di quest'anno hanno preso avvio importanti attività che hanno ampliato gli ambiti di intervento della S.O.S.D. di Psicologia Oncologica:

- *Valutazione del distress dei pazienti degenti*, con gli obiettivi di sensibilizzare pazienti e operatori sanitari all'importanza delle emozioni nel processo di cura, valutare la condizione emotiva dei pazienti e far conoscere l'opportunità di usufruire del supporto psicologico. La valutazione emotiva viene restituita all'interno di un colloquio di aiuto, utile nella riduzione del distress lieve.
- *Valutazione psicosociale dei lungosopravvissuti – persone libere da malattia e trattamenti da almeno 5 anni*. All'interno del Progetto di Ricerca “Rehabilitation Models for Cancer Survivors”, finanziato dal Ministero della Salute, la S.O.S.D. di

Psicologia Oncologica contribuisce allo studio della *cancer survivorship* attraverso: valutazione di dimensioni emotive, sociali e cognitive; creazione/validazione di specifici questionari; redazione di materiale informativo divulgativo.

- *Valutazione e riabilitazione neuropsicologica di pazienti con tumore cerebrale sottoposti a trattamento radioterapico.* Gli interventi riabilitativi ai pazienti e i suggerimenti al caregiver, da un lato, e la valutazione delle funzioni cognitive pre e post trattamento neuropsicologico, dall'altro, assumono valore clinico e di ricerca.
- *Valutazione psicologica delle persone sottoposte a test genetico per la predisposizione a tumori ereditari di mammella/ovaio.* La S.O.S.D. di Psicologia si è inserita in maniera strutturata all'interno del percorso del counselling genetico.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della struttura operativa**

- Annunziata, M.A., Muzzatti, B., Altoè, G., (2009). A contribution to the validation of the Needs Evaluation Questionnaire (NEQ): a study in the Italian context *Psycho-oncology*, 18: 549–553.
- Passalacqua R., Caminiti C., Campione F., Diodati F., Todeschini R., Bisagni G., Labianca R., Dalla Chiesa M., Bracci R., Aragona M., Artioli F., Cavanna L., Masina A., De Falco F., Marzocchini B., Iacono C., Contu A., Di Costanzo F., Bertetto O., and Annunziata M. A.. (2009) Prospective, Multicenter, Randomized Trial of a New Organizational Modality for Providing Information and Support to Cancer Patients. *JCO Apr*: 1794–1799
- Annunziata, M.A., Giovannini, L., Bianchet, K., Muzzatti, B., Berretta, M., Lleshi, A., Tirelli, U. (2009). Neuropsychology in cancer survivorship: preliminary results. In Kerner et al., *Comprehensive cancer control-research & development: knowing what we do and doing what we know.* Tumori, 95: 610-622.



# Attività del Dipartimento di Oncologia Molecolare e di Ricerca Traslazionale

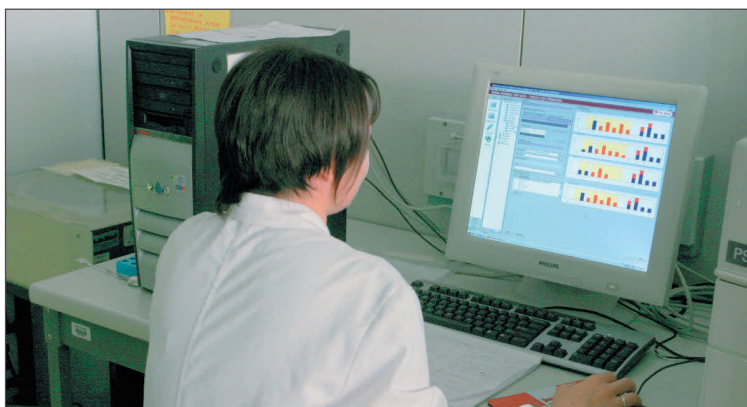


Foto 1: Analisi di frammenti al sequenziatore

Foto 2: Stabularium

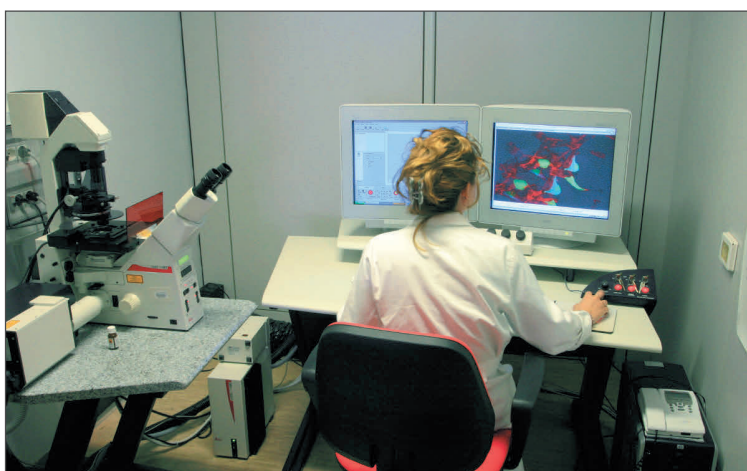
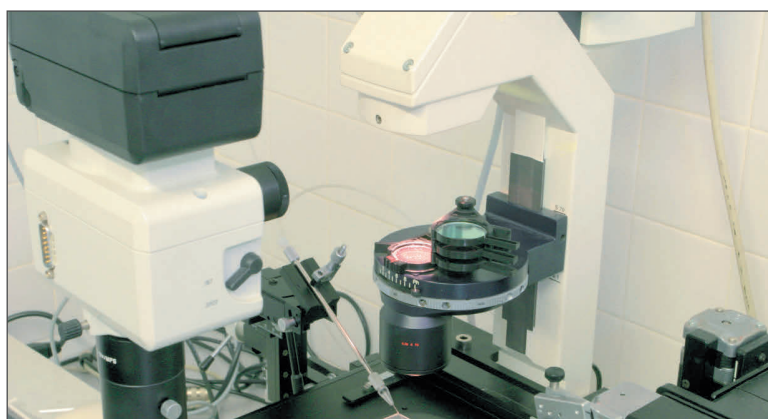


Foto 3: Microscopio confocale

Foto 4: Microiniettore

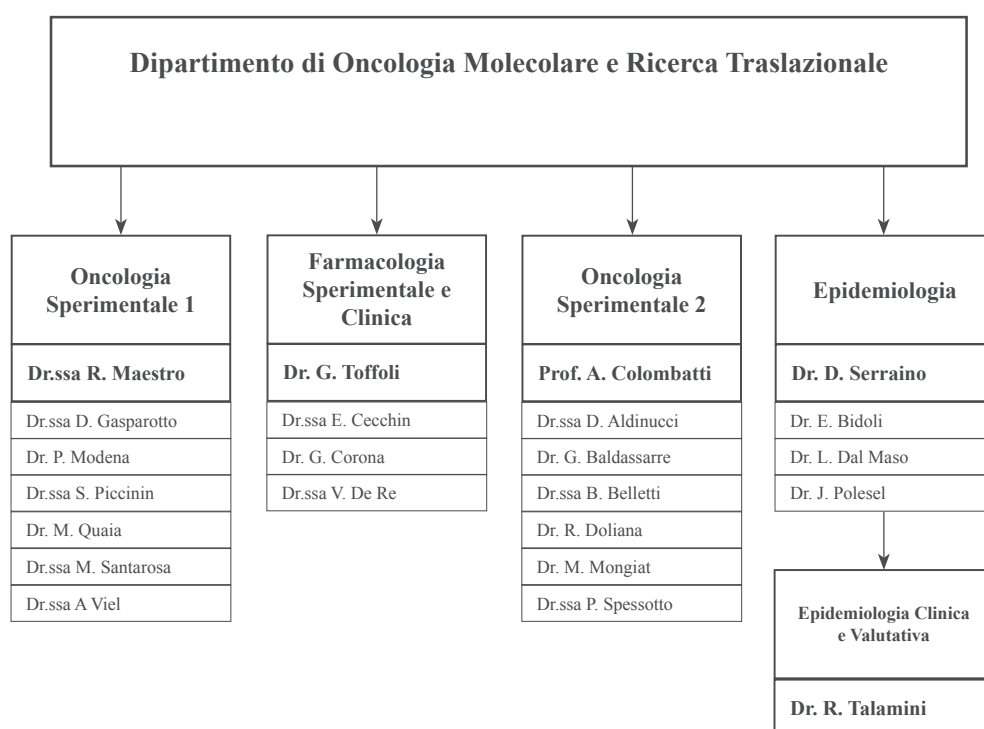


## FINALITÀ DEL DIPARTIMENTO

La *mission* del Dipartimento di Ricerca Preclinica ed Epidemiologica è la ricerca dei meccanismi di formazione dei tumori, della loro progressione e metastatizzazione, con particolare riferimento alla medicina traslazionale.

Il Dipartimento si sviluppa su 1.200 mq di laboratori, comprese le core facility come attrezzature per piccoli animali, un sequenziatore per DNA, un microscopio confocale, uno spettrometro di massa, un FACS cell sorter, un analizzatore 2-D gel a fluorescenza, elettroforesi, ultracentrifughe, betacounter, e analizzatore di microarray.

Le differenti Strutture Operative che ne fanno parte svolgono attività di ricerca su: meccanismi molecolari e cellulari della trasformazione e progressione neoplastica; tumori ereditari; agenti infettivi e loro associazione con lo sviluppo di tumori; oncogenomica funzionale; proliferazione ed invasione delle cellule tumorali; morfologia funzionale e struttura-funzione della matrice extracellulare; proteomica tumorale; cellule staminali mesenchimali; correlazioni genotipo-fenotipo nella farmacocinetica/farmacodinamica dei farmaci antitumorali.



# Oncologia Sperimentale 1

## Personale clinico-scientifico



### Direttore:

**Dr.ssa R. Maestro**

### Dirigenti:

Dr.ssa D. Gasparotto, Dr. P. Modena,  
Dr.ssa S. Piccinin, Dr. M. Quaia, Dr.ssa  
M. Santarosa, Dr.ssa A. Viel

### Contrattisti:

Dr.ssa A. Grizzo, Dr.ssa C. Pastrello

### Dottorandi e Borsisti:

S. Borgna, R. Colladel, A. Giuliano,  
E. Lorenzetto, E. Pin, S. Sessa, E. Tonin

### Tesisti e Volontari

D.A. Fae, E. Rossi Mel

La S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1 focalizza le proprie attività di ricerca sulla definizione dei meccanismi molecolari e cellulari che stanno alla base dello sviluppo e progressione delle neoplasie, con il duplice scopo di contribuire alla conoscenza dei processi che sottendono allo sviluppo della malattia neoplastica ed individuare nuovi elementi di impatto diagnostico-prognostico e terapeutico.

Costituiscono, in particolare, argomenti di interesse primario per la S.O.C. Oncologia Sperimentale 1:

- gli eventi genetici ed epigenetici che sottendono alla trasformazione e progressione tumorale;
- la caratterizzazione molecolare dei processi di trasformazione nei sarcomi e nei tumori del distretto testa-collo;
- 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.

L'attivazione di oncogeni e l'inattivazione di oncosoppressori rappresenta, in particolare, un evento cruciale nello sviluppo di un tumore. Tuttavia, una naturale barriera alla progressione neoplastica è rappresentata dall'intrinseca capacità di forme oncogeniche attivate di scatenare fenomeni di apoptosi e senescenza precoce che possono venire bypassati solo dalla contemporanea espressione di oncogeni ad azione antagonista. I geni che conferiscono resistenza ad apoptosi e senescenza oncogene-indotte costituiscono quindi il com-

plemento necessario perché l'effetto trasformante degli eventi oncogenetici primari possa estrinsecarsi. Essi inoltre rappresentano ideali bersagli terapeutici, in quanto la loro inattivazione consentirebbe il ripristino delle intrinseche capacità di autoelisione della cellula trasformata.

Tra i geni identificati dal nostro laboratorio in grado di bypassare apoptosi e senescenza vi sono i geni della famiglia Twist. Nel corso degli ultimi anni abbiamo raccolto evidenze che supportano un ruolo delle proteine Twist quali antagonisti funzionali dell'oncosoppressore p53. L'inattivazione funzionale di p53 si manifesta solitamente nei tumori per mutazione genica, ma esistono dei tipi tumorali, quali i sarcomi, nell'ambito dei quali il fenomeno di mutazione di p53 è relativamente raro. Poiché il pathway di p53 risulta comunque attenuato, è evidente che l'inattivazione di p53 avviene in questi tumori con meccanismi alternativi. Nel corso del 2009 abbiamo potuto appurare che Twist1 è iperespresso in oltre il 60% di sarcomi di vario istotipo e che talvolta l'iperpressione in questi tumori si accompagna ad amplificazione genica. Per vagliare l'ipotesi che Twist agisca da antagonista di p53 in questi tumori abbiamo focalizzato la nostra attenzione sui liposarcomi. Nell'ambito dei liposarcomi si riconoscono 2 istotipi maggiori, i liposarcomi ben differenziati/dedifferenziati ed i liposarcomi mixoidi. Nel primo sottogruppo è notorio che l'inattivazione del pathway di p53 è conseguente ad iperespressione di MDM2, la principale ubiquitin ligasi di p53. Viceversa i meccanismi di inattivazione di p53 nei liposarcomi mixoidi non sono noti. Abbiamo quindi verificato che l'espressione di Twist ed MDM2 sono mutualmente esclusive in questi tumori. Infatti, Twist risultava selettivamente iperespresso nei liposarcomi mixoidi mentre era fondamentalmente assente nei liposarcomi ben/dedifferenziati, che viceversa presentano iperespressione di MDM2. Questa sussidiarietà di Twist nei confronti di MDM2 è stata poi confermata in un modello di trasformazione in vitro di fibroblasti primari umani. Inoltre, abbiamo verificato che l'espressione di Twist e di p53 correlano negativamente in linee cellulari di sarcoma wild type per p53. I dati raccolti supportano pertanto il ruolo chiave di questo gene nella inattivazione del pathway di p53 nel processo di sarcomagenesi.

In parallelo abbiamo caratterizzato la funzione di un altro potenziale oncogene, Fra-2 (Fos related antigen). Abbiamo quindi evidenziato che l'espressione ectopica di Fra-2 è in grado di rendere cellule sia murine che umane resistenti alle risposte cellulari p53-mediate (apoptosi, senescenza e arresto della crescita) e di contribuire alla trasformazione oncogenica di cellule umane. Questa capacità antagonistica nei confronti di p53 si è poi rivelata dipendere da un'aumentata degradazione di p53 stessa, solo in parte attribuibile a MDM2. Infatti, l'espressione ectopica di Fra-2 promuove l'ubiquitinazione e la degradazione di p53 anche in cellule null per MDM2. Per identificare la nuova ubiquitin ligasi responsabile di questo fenomeno abbiamo effettuato un gene transcriptional profiling ed i dati di questo studio sono attualmente in corso di analisi.

Nel corso del 2009 abbiamo partecipato ad uno studio di internazionale che ha portato all'identificazione di un nuovo cluster di microRNA, il C19MV, con funzione oncogenica ed è stato approfondito il ruolo di due nuovi geni nella trasformazione e progressione tumorale, l'oncosoppressore SMARCB1 e il candidato oncogene YAP1. SMARCB1 è una subunità dello SWI/SNF ATP-dependent chromatin remodeling complex e tra i suoi target si riconoscono molecole dotate di potenziale oncogenico quali myc e ciclina D1. Delezioni di SMARCB1 costituiscono una caratteristica peculiare dei sarcomi rabdoidi, ma un nostro studio pubblicato nel 2005 ha evidenziato che anche una frazione consistente di sarcomi epiteliodi mostra delezioni di questo oncosoppressore e recentissime evidenze suggeriscono un suo potenziale coinvolgimento anche nei sarcomi sinoviali. Tuttavia, non è ancora chiaro il coinvolgimento di SMARCB1 in sarcomi di altro istotipo. Per far luce su questi aspetti abbiamo intrapreso uno screening accurato di numerose linee cellulari di sarcoma. Lo screening ci ha consentito di individuare due linee con alterazione di SMARCB1. In una linea, la validazione istologica ed immunofenotipica di un espianto in xenograft ha in-



dicato trattarsi di una linea di sarcoma epitelioido. L'altra linea è riportata essere una linea di leiomioblastoma. L'anomalia genetica è stata caratterizzata a livello molecolare e consiste di micro-delezioni omozigoti di 8.4 kb dell'esone 1 nella linea di sarcoma epitelioido e di 6.8 kb dell'esone 3 nel leiomioblastoma. Tali linee cellulari rappresentano i primi modelli in vitro su cui verificare il ruolo dell'oncosoppressore SMARCB1 al di fuori del sarcoma rabdoide pediatrico. La riespressione ectopica di SMARCB1 in tali cellule induce una potente inibizione della proliferazione cellulare. Questo suggerisce che l'inattivazione di SMARCB1 abbia un ruolo importante nel fenotipo trasformato di queste cellule. Tra i target noti di SMARCB1 si riconosce la ciclina D1. Il trattamento della linea di sarcoma epitelioido con flavopiridolo, un pan-inibitore delle CDK, mostra una riduzione significativa dell'espressione della ciclina D1, attivazione di p53 e inibizione della proliferazione cellulare, in maniera proporzionale alla dose. Stiamo ora approfondendo il significato di quest'osservazione andando a inibire direttamente l'espressione di ciclina D1 mediante silencing e vagliando l'effetto biologico di inibitori specifici delle diverse CDK.

Per quanto riguarda YAP1 (yes-associated protein 1) esso è un coattivatore trascrizionale coinvolto nel pathway Hippo di controllo delle dimensioni d'organo e interagisce o agisce come effettore di diversi pathway in associazione con RUNX2, SMAD7, p73 e PML. Nel corso del 2009 abbiamo verificato che il silenziamento di YAP1 in linee cellulari amplificate in 11q22 risulta in un'attenuazione del fenotipo trasformato. Alla luce della capacità di YAP1 di cooperare con RUNX2 nel promuovere la trasformazione neoplastica di cellule primarie e del ruolo chiave di RUNX2 nella trasformazione di cellule di origine mesenchimale proseguiremo i nostri studi valutando il possibile ruolo di YAP1 nella patogenesi dei sarcomi.

Sempre nell'ambito della definizione delle basi molecolari della trasformazione neoplastica, un modello fondamentale è rappresentato dai soggetti con predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie. In questo contesto, la nostra attenzione si focalizza in particolare sulle neoplasie ereditarie del colon-retto associate a FAP (gene APC), MAP (MUTYH) e HNPCC (geni del "mismatch repair, MMR" MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) e sulle neoplasie familiari di mammella e ovaio (BRCA1 e BRCA2). Gli studi hanno in parte lo scopo di fornire degli strumenti utili alla valutazione del rischio genetico di cancro e parallelamente di identificare e caratterizzare marcatori molecolari dei tumori ereditari. Inoltre lo studio delle mutazioni ricorrenti in famiglie con origine geografica comune consente di individuare quelle riconducibili ad un effetto fondatore. Parte di questa attività ha valenza interdisciplinare e si concretizza nell'attività del "Gruppo Diagnostica Predittiva e Counselling Genetico" (vedi specifica sezione). In dettaglio, nel corso del 2009 è stato concluso uno studio in cui viene approfondito il ruolo del mosaicismo sulla modulazione della penetranza e dell'espressione fenotipica. Abbiamo infatti descritto il primo caso di Sindrome di Lynch con mosaicismo somatico in una donna portatrice di mutazione MLH1 ed affetta da tumore dell'endometrio. Sempre con l'obiettivo di approfondire le relazioni genotipo/fenotipo, stiamo partecipando a studi collaborativi internazionali nell'ambito del CONSIT (CONsorzio Studi Italiani sui Tumori Ereditari Alla Mammella) e del CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/BRCA2) per valutare l'influenza di polimorfismi genetici di suscettibilità a bassa penetranza in donne portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2. Questi studi hanno evidenziato l'effetto modificatore di 2 polimorfismi (LSP1 e 2q35) in grado di interagire moltiplicativamente sul rischio di tumore alla mammella, mentre hanno escluso un ruolo significativo di alcuni altri polimorfismi analizzati. Inoltre, uno studio collaborativo coordinato dall'INT di Milano ha dimostrato che nelle famiglie con cancro colo-rettale ereditario la sopravvivenza dei pazienti in cui è identificabile una particolare mutazione di un gene MMR è significativamente più lunga rispetto ai pazienti mutazione-negativi e, analogamente a quanto succede nei cancri sporadici, la miglior prognosi si associa alla presenza di instabilità dei microsatelliti nel tumore.

È proseguito inoltre il processo di raccolta e valutazione delle mutazioni di incerto significato (UV, Unclassified Variants). Si tratta per lo più di mutazioni missenso, silenti e



introniche che sono oggetto di studi collaborativi nazionali ed internazionali finalizzati a definirne il ruolo come fattori di rischio genetico. In particolare, uno studio di correlazione tra 36 UV dei geni MMR presenti nel nostro database e parametri clinico-patologici (dati clinico-familiari, cosegregazione con la malattia, espressione di marcatori molecolari, predizione della struttura in silico, alterazione di splicing e espressione, eventuale presenza della variante in soggetti sani) ha consentito di assegnare dei “punteggi di patogenicità” e di inquadrare le UV in tre categorie, alle quali è stata attribuita una diversa probabilità di essere clinicamente significative.

Infine, sono stati avviati degli studi molecolari e funzionali su linee linfoblastoidi ottenute da pazienti con mutazione o UV nei geni MUTYH, MSH2 e MSH6 allo scopo di chiarire alcuni aspetti dell’impatto funzionale delle mutazioni e degli eventi epigenetici coinvolti nella predisposizione genetica al cancro del colon-retto.

La conoscenza delle basi genetiche della trasformazione neoplastica offre importanti spunti per lo sviluppo di nuovi e più efficaci approcci terapeutici. In particolare, è noto da tempo che i geni che controllano l’apoptosi svolgono un ruolo importante nel determinare l’efficacia dei trattamenti antitumorali, ma un numero crescente di evidenze suggerisce che anche la senescenza possa giocare un ruolo chiave in questi contesti. Tuttavia, ancora poco chiaro è il ruolo del background genetico del soggetto e del tumore nella penetranza relativa di questi due fenotipi. Uno studio su modelli di carcinoma mammario difettivi per l’espressione di BRCA1 da noi creati ha permesso di fare luce su questo punto. Infatti, abbiamo dimostrato che cellule silenziate per BRCA1 sono maggiormente sensibili, rispetto alla controparte non silenziata, a farmaci che inducono la formazione di interstrand crosslinks ed hanno ridotta capacità di processamento del danno. Ciò si associa ad una maggior induzione del fenomeno della senescenza mentre non si osserva risposta differenziale per quanto attiene la risposta apoptotica. Questo studio suggerisce pertanto una rivisitazione del potere terapeutico dei composti del platino in neoplasie associate a mutazione di BRCA1 e sollecita lo sviluppo di sistemi di imaging per il monitoraggio in vivo della risposta senescente.

Inoltre, uno studio proteomico condotto in collaborazione con l’Università di Udine ha consentito l’identificazione di alcune proteine differenzialmente espresse nelle linee difettive per BRCA1. Tra queste, due proteine coinvolte nel metabolismo dell’RNA che risultano significativamente iperespresse nei tumori associati a mutazioni di BRCA1 e che quindi potrebbero candidarsi quali marcatori tumorali.

Sempre al fine di chiarire il ruolo del background genetico tumorale nella risposta alle terapie, con particolare riferimento alle terapie molecolari mirate, continuano gli studi sul ruolo delle mutazioni di KIT/PDGFRA nella determinazione della risposta dei sarcomi GIST ad inibitori molecolari quali Imatinib.

Imatinib rappresenta infatti attualmente la terapia d’elezione per i pazienti con GIST metastatico, in cui si è dimostrato allungare significativamente la sopravvivenza, ed è stato recentemente approvato anche l’impiego in adiuvante nei GIST operabili. Nonostante i successi terapeutici, restano tuttavia aperte numerose questioni. Per quanto tempo deve essere trattato un paziente con Imatinib per poter considerare debellata la malattia? Tutti i GIST devono essere trattati o esistono delle lesioni intrinsecamente benigne che non abbisognano di trattamento in adiuvante? Questa domanda assume particolare rilevanza alla luce della recente osservazione che, sebbene i GIST rappresentino una patologia rara (14 casi per milione), in circa il 20% dei soggetti sani si riscontrano microlesioni assimilabili a GIST, dette microGIST. Recenti pubblicazioni suggeriscono che queste lesioni condividano con i GIST conclamati i marcatori di superficie e le mutazioni di KIT o PDGFRA. Alla luce di quest’osservazione e dell’implementazione della terapia con Imatinib in adiuvante, questo implicherebbe che circa il 20 % della popolazione potrebbe essere eligibile per trattamento con Imatinib, un carico di spesa ovviamente insostenibile da sistema sanitario.

Per far luce sulla reale natura di queste microlesioni abbiamo analizzato una serie di 170 piccoli GIST (diametro inferiore 2 cm), di cui circa un terzo di diametro inferiore a 1 cm. Lo studio ha consentito di individuare dei parametri patologici (basso indice mitotico, basso grado di cellularità, sclerosi) e molecolari (ridotta frequenza di mutazioni di KIT e in particolare dell'esone 11, presenza di mutazioni atipiche) che differenziano significativamente queste piccole lesioni dai GIST conclamati e che verosimilmente sono indice di elevata propensione alla regressione e di basso potenziale di malignità.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Fontanini A., Foti C., Potu H., Crivellato E., Maestro R., Bernardi P., Demarchi F., Brancolini C. The isopeptidase inhibitor G5 triggers a caspase-independent necrotic death in cells resistant to apoptosis: A comparative study with the proteasome inhibitor bortezomib. *J Biol Chem* 2009, Vol.284 (13): 8369-8381
- Pastrello C., Fornasarig M., Pin E., Berto E., Pivetta B., Viel A. Somatic Mosaicism in a patient with Lynch syndrome. *American Journal of Medical Genetics A* 2009, 149A (2): 212-215
- Santarosa M., Del Col L., Tonin E., Caragnano A., Viel A., Maestro R. Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1-defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers. *Molecular Cancer Therapeutics* 2009, 8(4): 844-854
- De Camargo V.P., Van de Rijn M., Maestro R., de Alava E., Pilotti S., von Mehren M., Madoz-Gurpide J., Pedeutour F., Maki R. G., Rutkowski P., Thomas D.M. Other targetable sarcomas. *Semin Oncol* 2009, 36 (4):358-371
- Li M, Lee KF, Lu Y, Clarke I, Shih D, Eberhart C, Collins VP, Van Meter T, Picard D, Zhou L, Boutros PC, Modena P, Liang ML, Scherer SW, Bouffet E, Rutka JT, Pomeroy SL, Lau CC, Taylor MD, Gajjar A, Dirks PB, Hawkins CE, Huang A. Frequent amplification of a chr19q13.41 microRNA polycistron in aggressive primitive neuroectodermal brain tumors. *Cancer Cell*. 2009 Dec 8;16(6):533-46.

# Oncologia Sperimentale 2

## Personale clinico-scientifico



<b>Direttore:</b>	<b>Prof. A. Colombatti</b>
Dirigente Medico:	Dr. G. Baldassarre
Dirigente Biologo:	Dr.ssa D. Aldinucci, Dr.ssa B. Belletti, Dr. R. Doliana, Dr. M. Mongiat, Dr.ssa P. Spessotto
Contrattisti e Borsisti:	Dr.ssa S. Berton, Dr.ssa M. Celegato, Dr.ssa C. Danussi, Dr.ssa M. Pecolo, Dr.ssa M. Schiappacassi, Dr.ssa M. Sonego, Dr.ssa D. Zanocco
Specializzandi:	Dr.ssa E. Pivetta
Dottorandi:	Dr.ssa E. Andreuzzi, Dr.ssa A. Capuano, Dr.ssa E. Lorenzon, Dr. S. Marastoni, Dr. PA. Nicolosi, Dr.ssa I. Pellizzari, Dr.ssa A. Petrucco, Dr.ssa A. Silvestri
Convenzionati:	Prof. R. Perris

La S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2 svolge programmi di ricerca di base ed applicata. Le aree funzionali nelle quali la S.O.C. è articolata sono le seguenti:

- 1) **Biologia e patologia cellulare e molecolare:** studio dei fenomeni di migrazione cellulare, della struttura e dei meccanismi con cui i componenti della matrice extracellulare (ECM) ed i recettori di membrana interagiscono. Lo scopo è di ottenere informazioni di base che servano a chiarire fenomeni di migrazione delle cellule neoplastiche, la formazione di metastasi e lo sviluppo dei nevasi.
- 2) **Modelli neoplastici e preneoplastici umani:** lo scopo è di identificare marcatori di proliferazione, malignità e di comportamento biologico con valenza diagnostico-prognostica, focalizzando l'attenzione in particolare sui sarcomi.
- 3) **Tecnologie cellulari ed applicazioni innovative:** valutazione dell'applicabilità di approcci tecnologici che misurano vari aspetti del comportamento biologico delle cellule neoplastiche con lo scopo di utilizzare le informazioni ricavate in senso prognostico.

### Generazione di modelli murini transgenici

La generazione di animali transgenici viene qui applicata per l'analisi della funzione di singoli geni (EMILINE), o per la creazione di stati patologici nel modello murino che riproducano processi patologici umani (tumori ovarici a origine fimbriale). 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 alfa4beta1 ( $\alpha$ ), e per analizzare il suo ruolo nell'organizzazione e funzionalità

del sistema linfatico (b).

a) transgenesi di EMILIN1 umana WT e del mutante E933A sotto promotore specifico con lo scopo di confermare in vivo i dati di alterazione della deposizione di E1 osservati in sistemi in vitro ed analizzarne le conseguenze: ad oggi sono state ottenute 8 linee indipendenti con integrazione ed espressione di livelli variabili dell'RNA messaggero del mutante. Sono inoltre in corso gli incroci per portare le linee in omozigosi per aumentare l'espressione del costrutto esogeno e quindi per aumentare l'efficacia dell'effetto dominante-negativo.

b) transgenesi di EMILIN1 sotto promotore del sistema linfatico in topi KO per EMILIN1, per il rescue del fenotipo alterato. Cicli multipli di transgenesi sono attualmente in corso per selezionare i founders.

Modelli tumorali ovarici: una recente serie di studi suggerisce come l'epitelio dell'ovidotto, e più in particolare la regione fimbriale sia la sede primaria di origine di molti tumori ovarici di tipo sieroso. Con l'intento di isolare un promotore specifico a livello di ovidotto quale elemento utile per la generazione di un modello murino per questo tipo di tumore, si è proceduto all'analisi di espressione di Oviductin (OGP), una proteina specifica dell'epitelio della tuba; tale analisi ha mostrato però come l'espressione di OGP sia diffusa anche nell'ovaio ed a livello uterino.

#### **Studio del ruolo di componenti del microambiente nella regolazione della crescita tumorale.**

Ruolo di EMILIN2 nella regolazione della crescita tumorale in vivo. L'analisi dell'efficacia di EMILIN2 e di un suo frammento attivo nell'inibire la crescita tumorale in vivo è stata verificata con l'ausilio di topi nudi. L'analisi ha dimostrato una più elevata vascolarizzazione in quelli trattati con EMILIN2 ed il frammento attivo. Un trattamento combinato sia con EMILIN2 che con il farmaco anti-angiogenetico bevacizumab ha portato ad una completa regressione della crescita tumorale nella maggior parte dei casi analizzati. L'aumentata angiogenesi tumorale potrebbe essere ascritta ad una stimolazione della motilità e della proliferazione delle cellule endoteliali. Inoltre uno screening preliminare dell'attivazione dei recettori tirosin-chinasici presenti sulla superficie delle cellule endoteliali evidenzia una possibile attivazione di EGFR e IGFR in seguito a trattamento con EMILIN2.

Ruolo di Multimerin2 (MMRN2), nell'angiogenesi tumorale. L'attività anti-angiogenetica di questa molecola è stata confermata in esperimenti di tubuligenesi mediante due diversi approcci. È stato evidenziato come Multimerin2 interferisca con il differenziamento delle cellule endoteliali. Questi risultati sono stati anche confermati in vivo tramite plug assays. In questo caso MMRN2 ha bloccato lo sviluppo di vasi all'interno del matrigel iniettato sottocute in topi BALB/C. Il blocco della crescita tumorale indotta da MMRN2 è stata confermata anche tramite il trattamento con un costrutto adenovirale. L'analisi tramite marcatori specifici delle cellule endoteliali evidenzia una consistente diminuzione della densità di vasi sanguigni intratumorali in seguito al trattamento con MMRN2. Vi è una significativa inibizione dell'attivazione di alcuni recettori, tra cui il VEGFR, in seguito a trattamento con MMRN2.

#### **Controllo della proliferazione e motilità cellulare in vitro ed in vivo (B. Belletti)**

Studiando il ruolo di p27 e stathmin nella progressione tumorale e nella formazione di metastasi abbiamo dimostrato che l'interazione fra queste due proteine è importante nel controllo della motilità cellulare. Più recentemente abbiamo dimostrato che l'interazione p27 controlla il movimento cellulare attraverso lo switch fra un tipo di movimento mesenchimale ad uno ameboide regolando l'attività di Rho. I nostri studi hanno dimostrato infatti che le cellule p27 null che usano una motilità ameboide hanno una maggiore capacità metastatica in vivo in un modello murino (Mol. Cell. Biol. 29:5031-452, 2009). Dati ulteriori dimostrano che p27 può regolare l'attività di Rho attraverso la modulazione della funzione di stathmin.

Inoltre abbiamo generato e stiamo caratterizzando un modello murino in cui i geni codifi-

canti per p27 e stathmin sono contemporaneamente ablati. Questo modello ci ha permesso di verificare che l'interazione fra p27 e stathmin controlla in vitro e in vivo la proliferazione oltre che il movimento cellulare. I meccanismi molecolari che sottendono a questa attività di p27/Stathmin sono in corso di caratterizzazione.

### **Terapia genica utilizzando vettori adenovirali (G. Baldassarre)**

Utilizzando vettori virali abbiamo messo a punto meccanismi di trasduzione genica in vivo ed in vitro che ci hanno permesso di dimostrare il coinvolgimento di p27 e stathmin nel controllo della progressione tumorale di tumori di origine mesenchimale. Stiamo quindi analizzando il coinvolgimento di queste due proteine nella progressione dei tumori di origine epiteliale ovarici e della testa e del collo. Dati in corso di completamento dimostrano che stathmin svolge un ruolo importante nella resistenza farmacologica in questi due tipi di tumori.

### **Studio del ruolo del microambiente nella progressione tumorale (P. Spessotto)**

L'obiettivo principale dei nostri studi è di chiarire il ruolo di EMILIN1 nel contesto dello sviluppo tumorale, della linfangiogenesi nel microambiente tumorale e nella disseminazione per via linfatica. Nei topi *Emilin1*<sup>-/-</sup> sottoposti ad un protocollo di "skin carcinogenesis" i papillomi si sviluppano prima e hanno dimensioni maggiori e presentano una densità di vasi linfatici intratumorali più elevata. L'assenza di EMILIN1 rende le cellule endoteliali linfatiche più permissive all'intravasazione ed extravasazione in vitro di cellule neoplastiche.

La cute normale dei topi KO è iperplastica rispetto a quella dei topi WT e suggerisce un ruolo di EMILIN1 nell'omeostasi cutanea.

### **Il microambiente tumorale: ricerca di nuovi target terapeutici (D. Aldinucci)**

A) *il microambiente nel linfoma di Hodgkin*. La citochina IL-7 è un fattore di crescita sia autocrino che paracrino (prodotta da fibroblasti) per il linfoma di Hodgkin ed è coinvolta nella formazione del microambiente tumorale e nel fenomeno della drug-resistance. IRF4 è un fattore di trascrizione iper-espresso nel linfoma di Hodgkin e nel mieloma multiplo (MM) in cui è considerato un nuovo target terapeutico. Abbiamo dimostrato che nei linfomi di Hodgkin l'espressione di IRF4 può essere up-modulata da stimoli proliferativi, ma down-regolata da stimoli apoptotici e anti-proliferativi. Studi in corso stanno valutando la possibilità che anche nel linfoma di Hodgkin l'espressione di IRF4 sia legata alla proliferazione ed al rescue dall'apoptosi.

B) *il microambiente del tumore della prostata* Abbiamo dimostrato che il cross-talk mediato da EGFR-EGFR-ligands fra cellule mesenchimali staminali (EGFR<sup>+</sup>) e cellule tumorali derivate da tumore della prostata metastatizzante (PC3) (EGFR-ligands<sup>+</sup>) è responsabile sia del rimodellamento osseo che della proliferazione e della resistenza ai farmaci. Questi risultati suggeriscono una nuova applicazione degli inibitori della fosforilazione dell'EGFR nel trattamento delle metastasi ossee del tumore della prostata o eventualmente di altre neoplasie.

### **Ioni metallici come antitumorali: attività preclinica dei derivati ditiocarbammici dell'Au(III) (D. Aldinucci)**

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, dovuta alla presenza di derivati ditiocarbammici (Drug Discov Today 14: 1075-6, 2009). I nostri studi hanno dimostrato che complessi ditiocarbammici dell'oro inibiscono la crescita di 2 linee derivate da tumore della prostata ormono-resistenti (PC3 e DU145) sia in vitro che in vivo (Int J Cancer, in press 2010). L'attività di nuovi derivati ditiocarbammici dell'Au(III) legati

a di- e tripeptidi che dovrebbero fungere da “transporter” è stata valutata con linee cellulari derivate da tumore della prostata, dell’ovaio e dal linfoma Hodgkin (HL) e sono attivi sia in linee sensibili che resistenti al cisplatino (tumore della prostata e dell’ovaio). I composti inducono apoptosi, la formazione di specie reattive dell’ossigeno, inibiscono la tioredoxina reductase e l’attività del proteasoma (tumore prostata), inibiscono l’attivazione di NF-kB e l’espressione di IRF4 (Hodgkin Lymphoma).

#### **From bench to bedside e viceversa**

*Il tumore mammario: alterazioni del microambiente come target per terapie antitumorali nei tumori mammari. (G. Baldassarre)*

Abbiamo recentemente dimostrato che il trattamento radiante altera la capacità del microambiente post-operatorio di produrre citokine pro-invasive che favoriscono la recidiva locale nei tumori mammari (Clin. Canc. Res. 4: 1325-32, 2008).

Continuando questi studi abbiamo dimostrato che le vie di p70S6K e Stat3 sono particolarmente coinvolte nella formazione della recidiva locale del tumore mammario e che la radioterapia intraoperatoria è in grado di modulare l’espressione genica e tramite la regolazione dell’espressione di diversi miRNA. Studi sono in corso per validare queste evidenze in vitro ed in vivo al fine di produrre nuove alternative diagnostiche e terapeutiche per identificare e/o trattare i pazienti ad alto rischio di recidiva dopo intervento conservativo per tumore mammario.

#### **Pubblicazioni caratterizzanti l’attività della Struttura Operativa**

- Berton S, Belletti B, Wolf K, Canzonieri V, Lovat F, Vecchione A, Colombatti A, Friedl P, and Baldassarre G. The tumor suppressor functions of p27(kip1) include control of the mesenchymal/amoeboid transition. *Molecular and Cellular Biology* 29:5031-452, 2009. IF 5.942
- Vaidya JS, Baldassarre G, Massarut S. Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1575-1581).. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009, 74:976.
- Danussi C, Coslovi A, Campa C, Mucignat MT, Spessotto P, Uggeri F, Paoletti S, Colombatti A. A newly generated functional antibody identifies Tn antigen as a novel determinant in cancer cell-lymphatic endothelium interaction. *Glycobiology*. 2009
- Cattaruzza L, Gloghini A, Olivo K, Di Francia R, Lorenzon D, De Filippi R, Carbone A, Colombatti A, Pinto A, Aldinucci D. Functional coexpression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin’s lymphoma.. *Int J Cancer*. 2009 Sep 1;125(5):1092-101.
- Spessotto P, Lacrima K, Nicolosi PA, Pivetta E, Scapolan M, Perris R. Fluorescence-based assays for in vitro analysis of cell adhesion and migration. *Methods Mol Biol*. 2009;522:221-50.



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

## Articolazioni e funzioni clinico-scientifiche

La prevenzione primaria e secondaria dei tumori, ed il supporto epidemiologico alla ricerca clinica rappresentano gli obiettivi generali della S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica, in cui è inserita la S.O.S. Epidemiologia Clinica e Valutativa. L'attività scientifica è svolta attraverso la conduzione di studi eziologici, descrittivi e di epidemiologia clinica e si inserisce nelle linee di ricerca corrente 2, 3 e 5.

## Tecnologie/apparecchiature possedute

- Server per la gestione interna di una rete di 18 PC Desktop;
- Software per collegamento a INSIEL per la gestione del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia;
- Software dedicati all'analisi statistica: SAS, SPSS, STATA.

## Attività scientifica svolta

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

L'impatto dell'obesità e del diabete mellito (DM) sul rischio (odds ratio=OR) di sviluppare l'epatocarcinoma (HCC) è stato valutato attraverso uno studio caso-controllo condotto in Friuli Venezia Giulia e Campania su 185 pazienti con HCC e 404 controlli con patologie non cronico degenerative e/o non alcol o fumo correlate. Lo studio ha evidenziato un aumento di rischio di 3,5 volte nelle persone obese, ed un simile aumento di rischio nei soggetti con storia di DM (anche dopo aver aggiustato per infezioni da virus epatitici). L'associazione tra obesità, DM e rischio di HCC è stata specificamente confermata tra le persone HBsAg-negative o anti-HCV-negative. Inoltre, le due condizioni assieme hanno mostrato un rischio 10 volte superiore (aumento di 11,8 per pazienti con DM e obesità).

Usando la stessa metodologia è stato indagato, nelle donne, il ruolo di fattori ormonali e riproduttivi sul rischio di tumore dell'endometrio in 454 casi e 908 controlli da varie aree italiane. I risultati dello studio hanno mostrato che il rischio di tumore dell'endometrio era inversamente associato con l'età al menarca (OR=0,7; IC:0,5-1,0 per  $\geq 14$  anni vs.  $< 12$

anni). Viceversa, il rischio era direttamente associato con l'età alla menopausa (OR=1,8; IC:1,1-2,7 per  $\geq 55$  anni vs.  $< 55$  anni). L'uso dei contraccettivi orali è risultato associato ad una diminuzione del rischio di circa il 40%.

Una terza indagine epidemiologica si è concentrata sull'associazione tra abitudini alimentari e rischio di tumori delle vie aeree digestive superiori (VADS). In questo caso si trattava di uno studio caso-controllo internazionale con 14 centri Europei (tra cui il CRO di Aviano), 2.304 pazienti con tumore delle VADS e 2.227 controlli. È stato riscontrato un lieve aumento di rischio (1,3 volte) per i pazienti che mangiavano più frequentemente carne rossa, mentre si è osservato un effetto protettivo di circa il 50% sul rischio di tumori delle VADS nei soggetti con elevati consumi di verdura o frutta, anche dopo aggiustamento per fumo di sigarette e consumo di alcol.

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

Integrando le informazioni tratte dagli studi caso-controllo con dati clinici e di laboratorio, è stato approfondito, nel 2009, il legame tra consumo di bevande alcoliche prima della diagnosi di cancro della mammella e prognosi. Le donne con un consumo elevato presentavano un rischio di morte leggermente elevato (circa il 20%) rispetto alle non bevitrici. In base ai risultati ottenuti da questa indagine, si è osservata una discrepanza con indagini precedenti condotte negli Stati Uniti ed in Gran Bretagna che mostravano un'associazione inversa (protettiva) tra consumo di alcol e rischio di morte dopo la diagnosi del tumore della mammella.

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

Nel corso del 2009, questo filone di ricerca si è focalizzato sul ruolo dei tumori associati ad agenti infettivi sulla mortalità delle persone con AIDS in Italia. Dato l'impatto che l'epidemia da HIV/AIDS ha avuto, in Italia, nei tossicodipendenti, sono qui riassunti i risultati di uno studio sulla sopravvivenza delle persone che hanno contratto l'AIDS attraverso l'uso iniettivo di droghe (IDU).

La sopravvivenza di 4.040 IDU diagnosticati con AIDS tra il 1999 ed il 2005 è risultata del 79% ad 1 anno, del 72% a 2 anni e del 59% a 5 anni dalla diagnosi di AIDS. Rischi di morte significativamente elevati sono emersi per gli IDU con età alla diagnosi  $\geq 50$  anni, basso livello d'istruzione, sieropositività di lunga durata, e basso numero di cellule CD4 alla diagnosi. Tra le malattie indicative di AIDS, rispetto alla più diffusa polmonite da *Pneumocystis carinii* (12,5%), i linfomi non-Hodgkin (6,1%) risultavano il peggior fattore di rischio per la morte, in particolare per quanto riguarda il linfoma primitivo cerebrale (aumento del rischio=7,3 volte). Il 6,0% dei IDU deceduti avevano un tumore come causa di morte, ed il confronto dei decessi osservati con quelli attesi mostrava un rischio di circa 7 volte superiore a quello della popolazione generale.

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

Alla S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica è affidata la direzione e la gestione del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia, una base informativa completa, accurata ed accreditata a livello nazionale ed internazionale.

Nel 2009 è stato pubblicato un volume monografico sui risultati ottenuti nei primi dieci anni di attività del registro tumori: "I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza, e prevalenza: 1995-2005". Nel biennio di registrazione 2004-2005, le nuove diagnosi di tumore sono state in media, 8.378 l'anno (esclusi i tumori della cute diversi dai melanomi), pari a 794/100.000 uomini e 603/100.000 donne.

La maggioranza delle diagnosi è avvenuta in persone di 65 o più anni (63,6% nelle donne

e 68,7% negli uomini). Tra gli uomini, le sedi più frequenti di tumore erano la prostata (23,3% di tutti i tumori), il colon-retto (13,7%) ed il polmone (13,3%), seguite da vescica, stomaco, fegato, rene e tumori ematologici (575 diagnosi, di cui 279 linfomi non-Hodgkin e 159 leucemie). Per la prima volta in tutte le classi di età, il carcinoma del polmone negli uomini non è risultato la malattia neoplastica più frequente. Nelle donne, il carcinoma della mammella è il tumore più frequente (31,0% di tutte le nuove diagnosi), seguito dai tumori del colon-retto (12,9%), polmone (6,4%), utero (5,8%), stomaco, pancreas, melanomi cutanei, tumori delle vie aerodigestive superiori e tumori ematologici (548 nuove diagnosi, 266 linfomi non-Hodgkin e 145 leucemie). L'analisi dei dati di sopravvivenza ha messo in luce dati molto incoraggianti, con aumenti nella quota di persone ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (dal 37,3% al 44,0% negli uomini e dal 48,4% al 51,6% nelle donne). Inoltre, i dati del registro tumori regionale hanno permesso di stimare, con metodi statistici, in circa 40.000 il numero di persone viventi con tumore. Negli uomini, il 34,3% dei tumori sono localizzati alla prostata, mentre nelle donne il 43,6% delle malattie neoplastiche è localizzato nella mammella. Insieme, dunque, queste due malattie neoplastiche rappresentano il 77,9% di tutte le diagnosi che riguardano le persone viventi con cancro in Friuli Venezia Giulia.

Attraverso analisi statistiche dei dati del registro tumori del Friuli Venezia Giulia sono stati condotti due studi epidemiologici di particolare rilievo per la sanità pubblica in Friuli Venezia Giulia, 1) l'associazione tra inquinamento ambientale dovuto al traffico veicolare e l'incidenza del tumore al polmone e 2) la valutazione dello screening cervico-vaginale.

I risultati del primo studio sostengono le note ipotesi scientifiche di un ruolo negativo dell'inquinamento legato al traffico veicolare, mentre lo studio sulla valutazione dello screening cervico-vaginale tramite Pap-test ha confermato che le donne diagnosticate dallo screening hanno uno stadio più basso alla diagnosi e quindi maggiori probabilità di guarigione con interventi conservativi.

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

Durante il 2009 sono state completate e pubblicate le stime di eccesso di rischio neoplastico nei soggetti con HIV/AIDS in Italia. I dati raccolti dal Registro Nazionale AIDS fino al 2005 sono stati incrociati con i dati d'incidenza dei Registri Tumori italiani. I linfomi non-Hodgkin ed il sarcoma di Kaposi continuavano a mostrare notevoli eccessi di rischio, mentre i tumori non definitivi mostravano un rischio relativo di 2 volte più alto della popolazione generale. In particolare, sono stati confermati eccessi di rischio per tumori ad eziologia virale (ano, vulva e vagina, pene e fegato), per quelli legati al fumo di tabacco (polmone) e per i tumori del sistema linfoemopoietico (linfomi di Hodgkin e mieloma multiplo). Questi risultati suggeriscono la necessità, anche in questa popolazione, di più incisive strategie di prevenzione dei tumori.

Nel corso del 2009 è stata approfondita la valutazione della sopravvivenza dei casi Italiani di AIDS nelle diverse categorie di trasmissione dell'HIV, e i risultati hanno documentato l'ulteriore aumento di sopravvivenza dopo la diagnosi di AIDS, nell'era delle HAART, e hanno confermato una peggior prognosi per i pazienti che avevano contratto l'HIV a causa dell'uso iniettivo di sostanze stupefacenti.

Infine, è stato completato e pubblicato uno studio relativo ai determinanti dell'incidenza di linfoma di Hodgkin in era HAART, utilizzando i dati della coorte HIV e dei registri tumori presenti in Svizzera. Un elevato rischio di linfoma di Hodgkin è emerso nei maschi omosessuali (HR=2,4 rispetto ai tossicodipendenti) ma non sembra variato nel tempo (HR=0,65 con IC95%, 0,29-1,44 per il 2002-2007 vs 1985-1995) e negli utilizzatori di HAART (HR=1,0).

### **Risultati più rilevanti**

- L'associazione positiva tra obesità, diabete mellito ed elevato rischio di epatocarcinoma è molto originale perchè proviene da uno dei pochi studi che hanno potuto tener conto del ruolo cruciale dell'infezione da HCV o HBV sul rischio di epatocarcinoma.

Questo risultato amplia le nostre conoscenze e contribuisce a meglio definire le strategie preventive per un tumore molto diffuso nella popolazione generale.

- La contemporanea valutazione dell'impatto dei tumori non inclusi nella definizione di AIDS sulla morbilità e sulla mortalità delle persone con infezione da HIV e AIDS costituisce un tassello significativo nelle conoscenze dei tumori in persone con deficit acquisito del sistema immunitario.

#### **Progettualità interna**

Nel 2010 la S.O.C. Epidemiologia e Biostatistica intende ampliare la propria area di indagine alla ricerca genetica ed ai temi ambientali. A questo fine, sarà ulteriormente rafforzata la partecipazione a gruppi di lavoro regionali – primariamente l'Osservatorio Epidemiologico Regionale. Con la chiusura dei dati d'incidenza dei tumori per il biennio 2006-2007, si procederà all'analisi statistica dei dati del registro tumori finalizzata a valutare fini differenze geografiche nella distribuzione dei tumori usando strumenti innovativi quali quelli messi a disposizione dalla tecnologia per la geo-referenziazione.

#### **Contributo della S.O.C. per il 2010 alle varie linee di ricerca corrente**

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

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

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Maso LD, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 20:353-357, 2009.
- Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, Montella A, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 18:316-321, 2009.
- Lagiou P, Talamini R, Samoli E, Lagiou A, Ahrens W, Pohlabein H, Benhamou S, Bouchardy C, Slamova A, Schejbalova M, Merletti F, Richiardi L, Kjaerheim K, Agudo A, Castellsague X, Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Biggs AM, Barzan L, Canova C, Simonato L, Lowry RJ, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, McCartan BE, Healy CM, Marron M, Hashibe M, Brennan P. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study. *Int J Cancer*. 124(11):2671-6, 2009.
- Serraino D, Zucchetto A, Suligoi B, Bruzzone S, Camoni L, Boros S, De Paoli A, Dal Maso L, Franceschi S, Rezza G. Survival after AIDS diagnosis in Italy, 1999-2006: a population-based study. *J Acquir Immune Defic SynDr*. 2009 Sep 1;52(1):99-105.
- Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intriери T, Vercelli M, Zambon P, Tagliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Mangone L, De Lisi V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomini A, Bellù F, Fusco M, Madeddu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Suligoi B, Franceschi S; Cancer and AIDS Registries Linkage (CARL) Study. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):840-7. Epub 2009 Feb 17.

## STRUTTURA OPERATIVA SEMPLICE EPIDEMIOLOGIA CLINICA E VALUTATIVA

---

**Dirigente Medico 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 il CRO di Aviano e nei centri di ricerche nazionali ed internazionali collegati.

### **Attività clinico scientifica svolta**

Nel 2009, le principali i principali prodotti scientifici hanno riguardato:

Un'indagine sulla preservazione d'organo in pazienti con tumore del capo-collo localmente avanzato. Si è trattato di uno studio clinico prospettico che ha valutato la sopravvivenza, la risposta, la percentuale di preservazione d'organo e la tossicità di un trattamento intensivo di chemioterapia (CT), seguita da una radioterapia non-convenzionale (RT) in pazienti con tumore del capo-collo localmente avanzato e operabile. Tra gennaio 1998 e giugno 2005, sono stati arruolati 115 pazienti (108 valutabili) presso la S.O.C. di Radioterapia Oncologica dell'IRCCS CRO di Aviano. I pazienti valutabili sono stati trattati con CT neoadiuvante per un totale di 333 cicli (cisplatino-5FU, giorni 1, 14, 28), seguiti da radioterapia iperfrazionata/accelerata. Due mesi dopo la fine della RT, il 97,2% dei pazienti presentava una risposta clinica completa. La sopravvivenza globale è stata del 73% a 5 anni con un tasso di preservazione d'organo del 73,5%. Il regime di CT ha evidenziato una cardiotossicità per 5FU nel 14% dei pazienti con una tossicità severa nel 3%.

Valutazione del ruolo di basse dosi di cisplatino concomitanti alla radioterapia post-operatoria in pazienti con tumore localmente avanzato del capo-collo. Studio clinico di fase II che ha valutato l'efficacia e la tossicità della terapia con basse dosi di cisplatino concomitanti alla radioterapia in una serie consecutiva di pazienti con tumore del capo-collo localmente avanzato. Tra gennaio 1998 e agosto 2007, sono stati arruolati 142 pazienti presso la S.O.C. di Radioterapia Oncologica del CRO di Aviano in accordo con la S.O.C. di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale di Pordenone. I pazienti eleggibili erano trattati con chirurgia, presentavano 2 o più linfonodi positivi, ed avevano un'estensione extracapsulare della neoplasia ed invasione perineurale e/o intravascolare, con coinvolgimento dei margini chirurgici. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia postoperatoria con chemioterapia (75 mg/m<sup>2</sup> di cisplatino ogni 3 settimane durante i cicli di radioterapia). Tutti i pazienti arruolati hanno dato il loro consenso informato e il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico del CRO di Aviano. Il follow-up mediano è stato di 40 mesi, con una sopravvivenza globale a 5 anni del 68%, mentre la sopravvivenza causa-specifica è stata del 78%. L'analisi multivariata ha messo in evidenza come lo stato dei margini chirurgici e l'invasione dei linfonodi extracapsulari fossero gli unici fattori prognostici statisticamente significativi.

### **Risultati più rilevanti**

I contributi più significativi derivanti dalla attività della S.O.S. Epidemiologia Clinica e Valutativa riguardano l'apporto metodologico svolto per la corretta applicazione dei metodi epidemiologici e statistici nella conduzione di studi clinico-terapeutici. Come riportato nella sezione precedente, il regime CT-RT accelerata è stato capace di raggiungere un'alta percentuale di preservazione della laringe, una buona tollerabilità e una soddisfacente

sopravvivenza. Inoltre, il trattamento con basse dosi di cisplatino concomitanti alla radioterapia post-operatoria in pazienti con tumore localmente avanzato del capo-collo si è dimostrato un trattamento efficace e con una tossicità minore.

#### **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 2010 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.

#### **Pubblicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Franchin G, Vaccher E, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Spazzapan S, Savignano MG, Trovò MG, Barzan L. Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 266(5):719-726, 2009.
- Franchin G, Minatel E, Politi D, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Savignano MG, Trovo M, Sulfaro S, Barzan L. Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high- risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1;115(11):2464-7, 2009.



# Farmacologia sperimentale e clinica

## Personale clinico-scientifico



<b>Direttore:</b>	<b>Dr. G. Toffoli</b>
Dirigente Biologo:	Dr.ssa V. De Re
Dirigente Chimico:	Dr. G. Corona
Dirigente Farmacista:	Dr.ssa E. Cecchin
Contrattisti:	Dr.ssa L. Caggiari, Dr.ssa P. Biason, Dr.ssa M. De Zorzi, Dr.ssa E. Marangon, Dr.ssa M.P. Simula
Borsisti:	Dr.ssa A. Antonini Canterin, Dr.ssa S. Bisetto, Dr.ssa S. Boffo, Dr.ssa E. De Mattia, Dr.ssa C. Elia, Dr.ssa M. Garziera, Dr.ssa A. Notarpietro, Dr. A. Pavan, Dr.ssa E. Ruminato, Dr. M. Visintin, Dr.ssa C. Zanusso
Personale a progetto:	Dr.ssa A. Vallerugo

## Attività clinico-scientifica e tecnologie

L'attività di ricerca si sviluppa sia in ambito preclinico sia clinico in un'ottica di ricerca traslazionale e si avvale di competenze diversificate con stretta cooperazione fra ricerca di base e ricerca clinica. L'attività di ricerca è articolata su tre direttrici di intervento: **a)** biomarcatori di risposta e tossicità alle terapie con particolare riferimento alla genetica/omica e proteomica **b)** studi clinici nel paziente con il supporto biomolecolare e **c)** sviluppo di terapie ricombinanti e strategie farmacologiche innovative.

L'attività di ricerca della S.O.C. Farmacologia Sperimentale e Clinica vede l'attivo coinvolgimento di altre Strutture Operative del CRO, di Istituti Oncologici del Triveneto, di Organismi Nazionali ed Internazionali e di importanti industrie multinazionali del farmaco. L'attività è svolta nell'ambito delle linee di ricerca Istituzionali (Linea 1, 3, 4 e 5). La S.O.C. si avvale di piattaforme di analisi genetica (sequenziatore e GeneScan, DHPLC, Pyrosequencing, Real Time PCR) e di piattaforme tecnologiche di analisi biochimiche/farmacocinetiche e per l'espressione proteica. La S.O.C. è inserita nel network del centro di eccellenza biomedicina molecolare regionale come core facility di bionalitica e proteomica. È attivamente coinvolta nella ricerca e sviluppo di nuove piattaforme analitiche basate sulla spettrometria di massa LC-MS/MS e MALDI-TOF applicate alla ricerca di biomarcatori e a supporto degli studi clinici di farmacologia clinica. La S.O.C. fa parte del Gruppo Clinical Trials del CRO volto allo sviluppo della sperimentazione clinica con particolare riguardo agli studi di fase I svolgendo attività di progettazione e di supporto biomolecolare e farmacocinetico di trials clinici mono e poliistituzionali.

## Risultati più rilevanti di tipo conoscitivo

### Studi clinici

- I risultati dello studio di fase I-II in pazienti con carcinoma coloretale volto a definire la massima dose tollerata di irinotecano (in regime FOLFIRI) in funzione del polimorfismo UGT1A1\*28 è stato pubblicato sul Journal of Clinical Oncology. È iniziato quest'anno l'arruolamento di pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico in uno studio di fase III volto a definire l'efficacia (risposta e tempo alla progressione) di un dosaggio di irinotecano basato sul genotipo del polimorfismo UGT1A1\*28 rispetto alla terapia standard. Lo studio è sponsorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ambito della ricerca indipendente sul farmaco.
- È in corso l'arruolamento di pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico in uno studio di fase I-II il cui scopo è la definizione del dosaggio di irinotecano in pazienti trattati con regime FOLFIRI in associazione a bevacizumab sulla base del polimorfismo UGT1A1\*28. Lo studio dovrebbe anche definire le interazioni farmacocinetiche tra i farmaci usati in associazione.
- È iniziato l'arruolamento dei pazienti HIV positivi affetti da NHL e HL per determinare il livello di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra inibitori delle proteasi boosterati con ritonavir e gli alcaloidi della vinca vinblastina e vincristina.
- Da uno studio collaborativo con l'Università di Bari (Prof. Dammacco) riguardante la risposta a lungo termine (almeno 3 anni di follow-up) di soggetti HCV infetti con crioglobulinemia mista di tipo secondo, trattati con peg-interferon + ribavirina con aggiunta o meno dell'anti-CD20 rituximab, si è dimostrata una buona tollerabilità alla combinazione terapeutica con rituximab ed una sua superiore efficacia clinica rispetto al tradizionale trattamento con peg-interferon + ribavirina. Lo studio delle popolazioni B linfocitarie in soggetti HCV-positivi è stato utilizzato anche in un altro studio per il monitoraggio dell'effetto modulante di combinazioni terapeutiche in soggetti HCV-positivi.
- La combinazione (FOLFIRI) di irinotecano, fluorouracile e leucovorin ha dimostrato un tasso di risposta significativamente migliore e una superiore sopravvivenza complessiva rispetto ad un trattamento con fluorouracile/leucovorin da solo nel tumore del colon retto metastatico. L'immunosorveglianza e l'attività citolitica delle cellule NK potrebbe avere un ruolo nel modulare l'efficacia del trattamento. Sono stati analizzati i recettori KIR e di loro ligandi HLA in una popolazione di soggetti con tumore coloretale metastatico (n=211) in funzione della risposta clinica e della sopravvivenza e in una popolazione di controllo (n=69). Specifici aplotipi KIR/HLA si associano con una risposta clinica alla terapia.

### Biomarcatori genetici/omici

- I risultati conseguiti nell'ambito di uno studio multicentrico promosso e coordinato dalla S.O.C. ha evidenziato, in 250 pazienti con carcinoma coloretale omogeneamente trattati con il regime FOLFIRI, la rilevanza clinica di alcune varianti polimorfiche delle isoforme UGT1A1, UGT1A7 e UGT1A9 e del loro aplotipo sulla farmacocinetica e farmacodinamica dell'irinotecano. Il lavoro, pubblicato quest'anno sul Journal of Clinical Oncology, è al momento in corso di ampliamento attraverso l'analisi di una serie di marcatori genetici a carico di ABCB1, ABCC2, ABCC1, ABCG2, UATP1B1, che caratterizzano il processo di estrusione cellulare del farmaco e del loro impatto sull'outcome della terapia.
- In collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, è proseguito lo studio per la valutazione dei polimorfismi dei geni del riparo del DNA potenzialmente correlati con l'attività del cisplatino, comunemente utilizzato nel trattamento di osteosarcoma o da sarcoma delle parti molli, in combinazione con metotressato e doxorubicina. I dati preliminari evidenziano un ruolo prognostico/predittivo per due polimorfismi di XPD, gene associato al riparo del DNA.

- In uno studio multicentrico di farmacogenetica dell'exemestane si è continuato con l'arruolamento delle pazienti arrivando a più di 300 campioni reclutati nei 70 centri aderenti allo studio. Si è proceduto con le analisi farmacogenetiche dei determinanti di risposta e tossicità alla terapia con exemestane e nel contempo sono state completate anche le analisi farmacocinetiche di 24 pazienti.
- È in corso uno studio su una casistica di pazienti con carcinoma dell'ovaio arruolate presso l'Istituto in collaborazione con la S.O.C. di Chirurgia Oncologica Ginecologica. La casistica arruolata al momento conta più di 500 pazienti. È stato articolato uno studio genetico di polimorfismi a carico di geni appartenenti al ciclo dei folati, fondamentale per la sintesi del DNA all'interno della cellula. Dati preliminari di correlazione delle frequenze dei polimorfismi nei casi e nei controlli sembrano suggerire che alcuni polimorfismi del gene timidilato sintetasi (TYMS) siano correlati al rischio di sviluppo della neoplasia.
- Lo studio di radiogenetica portato avanti in collaborazione con l'Oncologia Radioterapica del CRO di Aviano e di altre Istituzioni Nazionali ha portato alla definizione di un profilo genetico predittivo di risposta patologica al trattamento chemio-radioterapico neo-adiuvante in pazienti affetti da carcinoma rettale. I risultati, in corso di pubblicazione su *The Pharmacogenomics Journal*, evidenziano come un polimorfismo del gene hOGG1, associato al riparo del DNA, e un polimorfismo di MTHFR, importante per la risposta al 5-fluorouracile, rivestano un importante ruolo nella risposta alla terapia in questi pazienti. In questo ambito sono inoltre in corso di analisi i dati relativi a fattori genetici predittivi di tossicità e risposta al trattamento radiante in 936 pazienti affetti da carcinoma prostatico e 630 pazienti affetti da carcinoma mammario. È inoltre in corso di arruolamento una casistica di pazienti affette da carcinoma della mammella e trattate con radio terapia intra-operatoria per definire l'esistenza di determinanti genetiche di sensibilità differenziale a questo tipo di trattamento.
- È tuttora in corso l'arruolamento di pazienti che hanno sviluppato cardiomiopatia iatrogena in corso di chemioterapia in collaborazione con la S.O.C. di Cardiologia. L'analisi molecolare finalizzata alla definizione di fattori genetici di rischio riguarda al momento 79 pazienti che hanno sviluppato cardiomiopatia dilatativa in seguito a trattamento con antracicline e 145 pazienti che hanno sviluppato cardiotossicità al 5-FU.
- In collaborazione con la Gastroenterologia, l'Anatomia Patologica e la Microbiologia del CRO di Aviano è iniziato lo studio sull'identificazione di bio-marcatori di sviluppo precoce di carcinoma gastrico in soggetti con gastrite atrofica autoimmune (GAA) e soggetti con familiarità di primo grado. Da uno studio sul polimorfismo del gene MTHFR, si è dimostrata una correlazione significativa fra la presenza della mutazione 677TT e la presenza di carcinoma gastrico (n=57) rispetto ad un gruppo di controllo (n=455) con un valore di rischio OR di 1.98, e con un valore maggiore nei soggetti di sesso femminile (OR = 3.10). Sono stati individuati 5 soggetti fra i familiari (n=37) portatori della mutazione 677TT, segnalati per eventuali follow up endoscopici. La frequenza di infezione da *Helicobacter pylori* fra soggetti con carcinoma gastrico e i familiari era simile, ed è risultata indipendente dalla presenza della mutazione 677TT.
- Per lo stesso progetto è stato messo a punto il metodo per la valutazione delle mutazioni germinali del gene E-caderina. L'E-caderina è considerato un eccellente marker per la diagnosi del CG e un target molto promettente per nuovissimi interventi terapeutici. Attualmente l'International Gastric Cancer Consortium raccomanda il test per la mutazione dell'E-caderina nei pazienti con l'istotipo diffuso. Nella casistica al momento da noi analizzata, consistente in 35 CG e 40 familiari di primo grado, sono state riscontrate 5 mutazioni puntiformi. Una delle mutazioni riportate non era mai stata descritta ed è ora resa pubblica in banca dati NCBI con il numero GU371438. Non sono state evidenziate inserzioni o delezioni del gene.

- È proseguita l'attività di reclutamento di pazienti con malattia celiaca, volta a definire il rischio di sviluppare linfomi intestinali a cellule T in questi soggetti.

#### **Biomarcatori proteomici**

- È stata portata a termine l'analisi di espressione proteica differenziale tra linee cellulari sensibili e rispettivi cloni resistenti con fenotipo MDR. Lo studio ha dimostrato che la farmacoresistenza è la risultante dell'attivazione di diversi meccanismi biochimici.
- Il completamento dello studio di espressione proteica differenziale sull'epatocarcinoma (DIGE), ha permesso di identificare mediante spettrometria di massa (MALDI-TOF) l'iperpressione nel tessuto neoplastico di tioredoxina e di transketolasi.
- In 18 pazienti con carcinoma epiteliale ovarico è in corso uno studio sulla modulazione dei profili proteici plasmatici durante chemioterapia con taxolo e carboplatino.
- Sono state ottimizzate le tecniche di analisi differenziale di espressione proteica in tessuti del tratto gastroenterico. L'utilizzo di queste tecniche hanno consentito di pubblicare una mappa delle proteine presenti nel piccolo intestino e di verificare il coinvolgimento della via di trasmissione del segnale mediato da Ran-GTP, che ha un ruolo chiave nella divisione cellulare delle cellule cancerose, ma anche in situazioni autoimmuni come la celiachia, predisponenti in un numero limitato di casi ad alcune forme di cancro intestinale. È stata messa a punto anche la caratterizzazione di proteine provenienti da ceppi batterici di *Helicobacter pylori* (isolati e coltivati in microbiologia), il più importante fattore di rischio associato con il tumore dello stomaco sporadico.
- Mediante analisi in 2D-DIGE e spettrometria di massa, sono stati identificati i pattern di espressione delle principali proteine differenzialmente espresse in soggetti con celiachia verso soggetti con celiachia complicate da situazioni considerate preneoplastiche (celiachia refrattarie) o francamente neoplastiche. Di particolare interesse è risultato il coinvolgimento della via dei segnali legati al PPAR.

#### **Sviluppo di nuove metodologie bioanalitiche e kit diagnostici**

- Nel corso di quest'anno dalla collaborazione con una biotech italiana specializzata nella farmacogenetica, sono stati sviluppati ulteriori *kit* diagnostici per test di farmacogenetica. Attualmente sono stati prodotti 11 kit che riguardano polimorfismi a carico di geni coinvolti nelle vie metaboliche e di trasporto cellulare di importanti farmaci antitumorali comunemente impiegati nella pratica clinica. L'attività di ricerca ha portato alla costituzione di una *Spin off* che vede il coinvolgimento anche del Polo Tecnologico di Pordenone e di alcuni ricercatori del CRO.
- Per consentire gli studi di farmacocinetica e di farmacodinamica dell'Exemestane è stato sviluppato un metodo LC-MS/MS per il dosaggio veloce delle estrone solfato a livello del plasmatico utile per determinare il livello di soppressione estrogenica in corso di trattamento.
- Utilizzando la tecnica LC-MS/MS con estrazione on-line si è messo a punto un metodo di analisi per il docetaxel utilizzato per gli studi di farmacocinetica nell'ambito di uno studio istituzionale di fase I.

#### **Terapie ricombinanti ed innovative**

- Nell'ambito dei progetti riguardanti le linfoproliferazioni sono in corso la produzione e caratterizzazione di proteine ricombinanti di possibile impiego diagnostico e/o terapeutico nelle linfoproliferazioni HCV-associate e nella leucemia linfatica cronica (LLC). In collaborazione con il Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università di Trieste sono state designate due sequenze proteiche mimanti una regione idiotipica VL (regione variabile della catena leggera delle immunoglobuline), prototipo comune di soggetti con linfoproliferazione B HCV-positivi e con CLL. Una prima versione

della proteina malot-LHCV è stata utilizzata come immunogeno per la produzione di anticorpi monoclonali. Sono stati prodotti 4 nuovi anticorpi. Uno di questi risulta interessante in quanto dimostra una reattività in Western-blot specifica verso i crioprecipitati di soggetti HCV+ e dati preliminari indicano una buona reattività in immunoistochimica su linfonodo umano. L'applicazione dello stesso anticorpo in studi di citofluorimetria verso 2 linee VK3-idiotipiche specifiche, DG75 e SH9, è risultata negativa, mentre una linea immortalizzata con EBV risulta positiva nel circa 10%. Stiamo proseguendo nel tentativo di arricchire la popolazione di cellule reattive verso tale anticorpo per una sua dettagliata caratterizzazione. Gli studi in corso su HCV sono stati utilizzati anche per la progettazione di un modello di proliferazione in corso di infezione e per la caratterizzazione di popolazione B dopo stimolazione ex-vivo con la proteina ricombinante. Le stesse proteine coniugate con il Gadolinium, agente citotossico e accumulatore di elettroni, sono in corso di produzione per una verifica del loro potenziale citotolitico in vitro.

- La tipizzazione degli antigeni MHC negli scimpanzé è risultata utile per la determinazione delle risposte immuni in corso di infezione da HCV, e nella risposta a vaccini sperimentali (NIH-Okairos). Tali studi hanno anche consentito l'identificazione di ulteriori nuovi alleli in questi animali. La caratterizzazione della presentazione delle sequenze VK in corso di infezione da HCV tramite antigeni di istocompatibilità ha evidenziato un'associazione significativa di alcuni alplotipi HLA con la manifestazione linfoproliferativa HCV-associata nell'uomo.
- 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 test in vitro volti a definire l'attività citotossica e di trasporto transmembrana dei coniugati.

#### **Contributo progettuale che si prevede di dare nel 2010**

- Nell'arco del 2010 l'attività di ricerca sarà rivolta alla progettazione e al supporto biomolecolare, di trials clinici mono e poliistituzionali nell'ambito del Gruppo Clinical Trials del CRO e nell'ambito delle attività del Centro di Biomedicina Molecolare (CBM). Obiettivo primario per il 2010 è la creazione in ambito regionale di un programma strategico per lo studio dei farmaci oncologici nelle prime fasi di sviluppo clinico (fasi I) in collaborazione con centri di ricerca nazionali ed internazionali e con industrie del farmaco.
- 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 verranno disegnati e condotti nuovi studi osservazionali, clinici e pre-clinici. Nel corso di quest'anno è stata concretizzata la nascita di una Spin-Off del CRO (PharmaDIAGEN) che si occuperà di sviluppare anche da un punto di vista commerciale questo settore della diagnostica molecolare in farmacogenetica.
- Si continuerà l'attività di sviluppo di tecnologie per la veicolazione di farmaci antitumorali attraverso sistemi innovativi coperti da proprietà brevettuale (nanotubi di carbonio, PEGilazione).
- Verrà ulteriormente implementata l'applicazione delle tecnologie basate sulla spettrometria di massa (MALDI-TOF e LC/MS/MS) per la ricerca di biomarcatori proteici e metabolici utili per predire la risposta al trattamento farmacologico. Allo stesso tempo continuerà l'utilizzo di queste nuove strategie analitiche nella realizzazione di nuovi studi clinici indirizzati alla personalizzazione della terapia.
- L'attività di ricerca sui biomarcatori genetici/omici, immunogenetici e proteomici sarà continuata con ampliamento delle casistiche e sviluppo di nuove progettualità riguardanti patologie linfoproliferative e del tratto gastroenterico.
- Verrà ampliata la produzione di proteine ricombinanti ad uso sperimentale preclinico,

valutando la possibilità di un trasferimento, previa richiesta di brevettazione, dei reagenti prodotti in clinica e/o diagnostica. Gli studi si concentreranno maggiormente sulla produzione delle proteine per HCV e CLL e la produzione e caratterizzazione dei rispettivi anticorpi monoclonali verso di esse, e l'utilizzo di bioconiugati con gadolinium.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività della Struttura Operativa**

- Cecchin E., Innocenti F., D'Andrea M., Corona G., De Mattia E., Bion P., Buonadonna A., Toffoli G. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7 and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J. Clin. Oncol.*; 27: 2457-2465, 2009.
- Toffoli G., Bion P., Russo A., De Mattia E., Cecchin E., Hattinger C.M., Pasello M., Alberghini M., Ferrari C., Scotlandi K., Picci P., Serra M. Effect of TP53 Arg72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms on the risk of high-grade osteosarcoma development and survival. *Clin. Cancer Res.*; 15: 3550-3556, 2009.
- Corona G et al, A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of exemestane and its metabolite 17-dihydroexemestane in human plasma. *J Mass Spectrom.* 2009 Jun;44(6):920-8.
- De Re V, Simula MP, Pavan A, Garziera M, Marin D, Dolcetti R, de Vita S, Ansonno D, Geremia S, Toffoli G. Characterization of antibodies directed against the immunoglobulin light kappa chain variable chain region (VK) of hepatitis C virus-related type-II mixed cryoglobulinemia and B-cell proliferations. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:152-60.
- Simula MP, Cannizzaro R, Marin MD, Pavan A, Toffoli G, Canzonieri V, De Re V. Two-dimensional gel proteome reference map of human small intestine. *Proteome Sci.* 2009 Mar 19;7:10.



# 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 il trattamento conservativo dei sarcomi delle parti molli, il trattamento combinato chemio-radioterapico con intensificazione di dose nei pazienti con sarcomi di Ewing ad alto rischio ed il trattamento dei pazienti con malattie in fase metastatica.

I dati relativi alla casistica di nuovi casi per il 2009 sono in linea con quelli degli anni precedenti, ormai stabilizzati su 70-80 nuovi pazienti/anno. I sarcomi delle parti molli, suddivisi nelle loro tipiche sedi rappresentano la vasta maggioranza e di questi i sarcomi delle estremità, del retroperitoneo ed i GIST rappresentano i gruppi più consistenti e di maggior interesse clinico-scientifico.

I sarcomi delle estremità rappresentano sempre il gruppo di sarcomi di maggior interesse dato il consistente numero di casi che si osserva per anno e data la prosecuzione dello studio nazionale randomizzato di chemioterapia neoadiuvante di cui la coordinazione della chemioterapia ha sede in Istituto. Lo studio è stato chiuso nel dicembre 2007 e verrà presentato con risultati preliminari all'ASCO 2010. Di rilevante importanza per questa patologia è la collaborazione multidisciplinare con i colleghi chirurghi dell'Istituto ed anche con la Divisione di Ortopedia dell'Ospedale Civile di Gorizia, nella persona del Dr. F. Gherlinzoni, 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.

I sarcomi del retroperitoneo continuano a rappresentare un'interessante area di ricerca clinica dove il nostro gruppo ha sviluppato un approccio terapeutico innovativo con radioterapia pre-operatoria e intra-operatoria. È proseguito lo studio collaborativo nazionale

all'interno dell'Italian Sarcoma Group, che prevede una intensificazione del trattamento preoperatorio con la combinazione radiochemioterapica seguita da chirurgia e radioterapia intraoperatoria. Lo studio è coordinato dal nostro Istituto in collaborazione con l'INT di Milano.

I GIST, con le nuove possibilità di diagnosi e terapia introdotte in clinica negli ultimi anni, hanno trovato una collocazione del tutto nuova con possibilità terapeutiche 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 gli osteosarcomi, i sarcomi a piccole cellule tipo Ewing, dell'utero e gli altri viscerali, sono proseguiti i trattamenti multidisciplinari coordinati all'interno di studi prospettici nazionali ed internazionali.

Nel corso del 2009, si sono potenziate le collaborazioni con gli Ospedali regionali ed extra-regionali al trattamento multidisciplinare di questa patologia o che inviano per il trattamento complessivo il paziente alla nostra Struttura.

L'integrazione clinica fra le diverse competenze si è quindi ampliata a livello regionale e interregionale, ma l'unicità della visione strategica finalizzata a questo tipo di patologia non ne ha sofferto ed anzi si è mantenuto un ottimo livello di prestazioni fornite al paziente.

### **Attività scientifica**

Il gruppo ormai da anni svolge una importante attività scientifica che si può riassumere il quattro principali linee: ricerca di base, riunioni periodiche interdisciplinari, partecipazioni a congressi come relatori, pubblicazioni.

*Ricerca di base:* La S.O.C. di Oncologia Sperimentale 2, con progetti specifici nell'ambito delle linee di ricerca 1 e 4 dell'Istituto, partecipa all'attività del Gruppo studiando le molecole ed i sistemi regolatori dei fenomeni proliferativi, di invasione e metastasi, e neoangiogenetici, con particolare riferimento ai sistemi della matrice extracellulare e dei fattori di crescita, ed alle loro interazioni a livello delle vie di trasduzione del segnale. In particolare, gli studi vengono condotti, per quanto attiene al modello sperimentale ex vivo, su una serie progressiva di campioni chirurgici che raccoglie la casistica osservata dall'Istituto a partire dal giugno 1996, e su linee cellulari in coltura derivate dagli stessi campioni. L'obiettivo di ricaduta clinica è l'individuazione di marcatori tumore-specifici e di marcatori molecolari del comportamento biologico tumorale. Ad oggi sono disponibili più di 20 linee stabilizzate dai nostri campioni di diverso istotipo. Alcune linee rispondono a stimoli di fattori di crescita (ad esempio insulina) con spiccata attivazione delle funzioni migratorie. Ci si sta focalizzando sulla caratterizzazione di linee ottenute da Istiocitomi Fibrosi Maligni e sulle basi molecolari e funzionali del loro comportamento in vitro.

*Partecipazione a congressi:* l'importanza dell'attività clinica e scientifica del CRO di Aviano nell'ambito della patologia dei sarcomi delle parti molli è ben conosciuta a livello nazionale ed internazionale. I partecipanti a questo gruppo hanno da anni intrattenuto importanti rapporti con centri italiani, nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group, e nordamericani di riferimento per il trattamento di questa patologia (MD Anderson Cancer Center, Houston; Massachusetts's General Hospital, Boston; Memorial Sloan Kettering, New York) partecipando attivamente alle iniziative scientifiche degli stessi e venendo frequentemente chiamati a convegni nazionali ed internazionali per presentare le esperienze e le casistiche del CRO di Aviano.

Sempre più attiva è la presenza dei ricercatori del CRO a livello della Connective Tissue Oncology Society, società internazionale di recente costituzione che coinvolge clinici e

ricercatori interessati alla patologia dei sarcomi.

In ambito nazionale, la partecipazione all'Italian Sarcoma Group è sempre molto attiva ed anche quest'anno alla riunione di Torino (maggio 2009) sono stati presentati, come comunicazione orale, dati originali nati nell'ambito dell'attività clinico-scientifica del nostro gruppo.

*Produzione scientifica:* L'attività scientifica del gruppo sarcomi nell'arco del 2009 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.

### **Publicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo**

- De Paoli A, Bertola F, Gherlinzoni R, Mele G, Boz G, Innocente R, Fantin D, Sartor G, Canzonieri V, Frustaci S, De Marchi F, Trovò MG, Rossi C: Intraoperative Radiation Therapy in Combined Modality Approach for Soft Tissue Sarcomas of the extremities and superficial trunk. *Radiother Oncol* 2009/LINEA4.
- Krempien R, Roeder F, Buchler MW, De Paoli A, Bertola G, Boz G, Garcia-Sabrido JL, Calvo FA, on a behalf of the European Working Party of the International Society of Intraoperative Radiotherapy (ISIRT): Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for primary and recurrent Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Final results of a Pooled Analysis. *Radiother Oncol* 2009/LINEA4.
- Krempien R, Roeder F, Buchler MW, De Paoli A, Bertola G, Boz G, Ferrer M, Alvarez A, Calvo FA, on a behalf of the European Working Party of the International Society of Intraoperative Radiotherapy (ISIRT): Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for primary and recurrent Extremity Soft Tissue Sarcoma: Final results of a Pooled Analysis. *Radiother Oncol* 2009/LINEA4.
- Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Casali, P. G., Jost, L., Sleijfer, S., Verweij, J., Blay, J. Y., [as member of ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna, A., and Frustaci, S. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4[Suppl 4], iv132-iv136. 2009/LINEA4.
- Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Casali, P. G., Jost, L., Reichardt, P., Schlemmer, M., Blay, J. Y., [as member of ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna, A., and Frustaci, S. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4[Suppl 4], iv64-iv67. 2009/LINEA4.

# Gruppo Neoplasie Gastrointestinali

## Personale clinico-scientifico partecipante

Dirigente Medico Responsabile:	Dr. R. Cannizzaro, Dr. F. De Marchi, Dr. A. De Paoli, Dr. S. Frustaci
Dirigenti Medici:	Dr. L. Balestreri, Dr. C. Belluco, Dr. E. Borsatti, Dr. G. Boz, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. V. Canzonieri, Dr. M. Cimitan, Dr.ssa M. Fornasarig, Dr. R. Innocente, Dr. S. Maiero, Dr. T. Perin, Dr. R. Sigon, Dr. G. Toffoli, Dr.ssa S. Venturini

Il Gruppo Neoplasie Gastrointestinali nel corso del 2009 ha continuato ad occuparsi in senso multidisciplinare delle problematiche clinico-scientifiche inerenti le patologie neoplastiche dell'apparato digerente.

È continuata settimanalmente la discussione collegiale dei casi clinici e la valutazione dei pazienti che sono stati poi arruolati nei protocolli clinici e di ricerca innovativi sia di terapia che di follow-up, che ha coinvolto tutti i membri del gruppo, in queste occasioni sono stati discussi i protocolli che coinvolgono i membri del Comitato.

Sia le patologie oncologiche gastroenteriche più frequenti (tumore gastrico e colon-retto) che le più rare del tratto gastroenterico (tumore dell'esofago, del pancreas e vie biliari, epatocarcinoma, tumore dell'ano, tumori neuroendocrini, GIST) sono state oggetto di progetti di ricerca multidisciplinare.

È continuata regolarmente l'attività chirurgica nel campo delle neoplasie primitive e secondarie del fegato con la ricerca di fattori clinico-molecolari con significato prognostico e predittivo di risposta al trattamento, in particolare la raccolta sistematica e relativo stoccaggio presso la bio-banca dell'Istituto di campioni di tessuto di metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto prima e dopo la chemioterapia neo-adiuvante che verranno successivamente sottoposti ad analisi fosfoproteomica per la ricerca di fattori prognostici (positivi e negativi) di risposta. In collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità è continuato lo studio finalizzato alla caratterizzazione delle cellule staminali del cancro nei tumori primitivi e metastatici del colon-retto.

Nell'ambito dei tumori dell'apparato digerente l'Istituto ha un ruolo di primo piano in particolare nelle patologie rare come si può rilevare sia dall'afferenza specie extraregionale che dal coinvolgimento in protocolli di ricerca nell'ambito di gruppi multicentrici.

Per quanto riguarda lo screening del cancro del colo-retto la S.O.C. di Gastroenterologia è referente aziendale e Centro di riferimento Interregionale per le poliposi familiari, ha partecipato alla stesura degli indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colo-rettali, 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, ponendo diagnosi di carcinoma in circa il 5,8% e diagnosi di adenoma nel 59% dei pazienti sottoposti a colonscopia perché risultati positivi alla ricerca del sangue occulto nelle feci.

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.

È continuato l'utilizzo dell'imaging metabolico con FDG-PET/CT nella valutazione della risposta alla chemio-radioterapia neo-adjuvante e del ruolo prognostico dell'imaging metabolico PET/CT rispetto all'imaging anatomico con RNM nei pazienti con carcinoma del retto. Continuato lo studio PET di valutazione precoce della risposta metabolica al trattamento neo-adjuvante nel carcinoma gastrico ed esofageo.

È in corso uno studio collaborativo con l'Istituto Superiore di Sanità sui GIST finalizzato alla valutazione del possibile utilizzo terapeutico dei microRNA e isolamento di cellule staminali.

Si è anche proceduto ad analisi immunoistochimica di casi di carcinoma del colon per CD133 al fine di evidenziare in situ gli elementi con caratteristiche di staminalità. I risultati sono oggetto di valutazione. È proseguita la caratterizzazione dei carcinomi gastrici in rapporto alla loro modulazione esocrina-endocrina per stratificare in base alla differenziazione neuroendocrina categorie di adenocarcinomi gastrici e carcinomi gastrici indifferenziati prognosticamente rilevanti.

È stato pubblicato su Jama lo studio sull'efficacia diagnostica della colonscopia virtuale in soggetti con aumentato rischio per cancro colo-rettale, la colonscopia virtuale con TAC ha mostrato un valore predittivo negativo del 96,3% mentre nei pazienti con sangue occulto negativo del 84,9%. È continuata la ricerca mediante Colonscopia Virtuale di polipi del colon in soggetti portatori di neoplasia del retto-sigma nei quali non è possibile risalire con lo strumento endoscopico nel colon prossimale. È proseguito il programma di studio sull'impiego della radioterapia intraoperatoria (IORT) nel trattamento dei tumori del retto, dello stomaco e nei tumori del pancreas (progetto di ricerca in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma), come pure l'approccio multidisciplinare con chemioradioterapia preoperatoria nei tumori del retto. È tuttora in corso lo studio su alcuni fattori biologici potenzialmente predittivi nei pazienti con cancro del retto candidati a trattamento chemio-radioterapico preoperatorio.

È continuato il reclutamento dei pazienti con cancro del retto distale trattati con radio/chemioterapia pre-operatoria e candidati ad intervento chirurgico conservativo (exeresi trans-ale). Prosegue il protocollo per la costituzione di un repository di tessuto a fresco congelato di tumori del retto presso la Divisione di Anatomia Patologica. Sono stati stoccati prelievi di tumore in fase biptica prima della terapia, prelievi da mucosa sana e prelievi dopo radiochemioterapia ed intervento chirurgico. Nel 2007 è iniziato uno studio collaborativo di chemioradioterapia preoperatoria con l'impiego del cetuximab, farmaco a bersaglio molecolare nel carcinoma localmente avanzato dell'esofago.

Allo studio partecipano 4 centri: Padova (IOV), Bologna (S Orsola-Malpighi), Aviano (CRO) e Napoli

(II Università) che è il coordinatore dello studio.

Prosegue l'arruolamento di pazienti in studi internazionali di fase III sulla chemioterapia sia adjuvante che metastatica nella patologia gastrica e colica e pancreatica e neoplasie rare (GIST, tumori neuroendocrini). Sono in corso specifici protocolli di diagnosi e cura che prevedono l'uso della PET/CT con FDG nella sorveglianza (valutazione di recidiva) dei GIST e nella valutazione della risposta al trattamento chemio-radioterapico prechirurgico del carcinoma del retto. Proseguono gli studi sia sulla familiarità dei tumori digestivi che su diagnosi e terapia dei danni gastrointestinali ed epatici da chemio e radioterapia. Prosegue lo studio internazionale di fase III volto alla terapia ormonale delle forme ben differenziate di neoplasie neuroendocrine che vede impegnate le S.O.C. di Gastroenterologia e Oncologia Medica.

Infine continua in maniera sistematica la raccolta di materiale biologico di soggetti con neoplasie gastrointestinale per la bio-banca dell'Istituto.

L'attività scientifica del Gruppo Neoplasie Gastrointestinali nel 2009 è stata caratterizzata



dal Corso Nazionale: Tumori neuroendocrini al Cro di Aviano, organizzato in Istituto nell'ambito delle iniziative per il 25 anno di attività del CRO il 23-24 Ottobre, 2009, che ha coinvolto diversi Istituti e Gruppi di Lavoro Nazionali.

I componenti del gruppo hanno partecipato come relatori a convegni che hanno riguardato i vari aspetti della diagnostica e del trattamento delle neoplasie digestive con l'evidenza di un approccio multidisciplinare integrato.

### **Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo**

- Pierobon M, Calvert V, Belluco C, Garaci E, Deng J, Lise M, Nitti D, Mammano E, De Marchi F, Liotta L, Petricoin E. Multiplexed cell signaling analysis of metastatic and nonmetastatic colorectal cancer reveals COX2-EGFR signaling activation as a potential prognostic pathway biomarker. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Apr;8(2):110-7.
- Mammano E, Belluco C, Bonafé M, Olivieri F, Mugianesi E, Barbi C, Mishto M, Cosci M, Franceschi C, Lise M, Nitti D. Association of p53 polymorphisms and colorectal cancer: modulation of risk and progression. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Apr;35(4):415-9.
- Chiarion-Sileni V, Innocente R, Cavina R, Ruol A, Corti L, Pigozzo J, Del Bianco P, Fumagalli U, Santoro A, Ancona E. Multi-center phase II trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 May;63(6):1111-9. Epub 2008 Sep 30
- Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, Corona G, De Mattia E, Bion P, Buonadonna A, Toffoli G. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2457-65
- Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G, Asnaghi R, Barbaro B, Bartolozzi C, Bielen D, Boni L, Borghi C, Bruzzi P, Cassinis MC, Galia M, Gallo TM, Grasso A, Hassan C, Laghi A, Martina MC, Neri E, Senore C, Simonetti G, Venturini S, Gandini G., Cannizzaro R. as member Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2009 Jun 17;301(23):2453-61
- Russo, A. Sala, P. Alberici, P. Gazzoli, I. Radice, P. Montefusco, C. Torrini, M. Mareni, C. Fornasarig, M. Santarosa, M. Viel, A. Benatti, P. Pedroni, M. Ponz De Leon, M. Lucci-Cordisco, E. Genuardi, M. Messerini, L. Stigliano, V. Cama, A. Curia, M.C., De Lellis, L. Signoroni, Pierotti, M.A. Bertario, L. Prognostic relevance of MLH1 and MSH2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients *Tumori* 95, 6, 2009, 731-738

# 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. S. Massarut, Dr. G.M. Miolo, Dr. A. Veronesi, Dr.ssa G. Zanin, Dr. S. Morassut, Dr. A. Veronesi
Referenti di Laboratorio Principali:	Dr. V. Canzonieri, Dr. M. Quaia

I fattori genetici sono responsabili dello sviluppo di neoplasie in famiglie con aggregazione di numerosi casi, insorgenza precoce e tumori multipli. Si parla di tumori ereditari (1-10 % dei casi) quando la trasmissione della predisposizione genetica per cancro in una o più sedi è di tipo mendeliano semplice, autosomica, per lo più dominante, e causata da mutazioni in specifici geni, molti dei quali noti. La valutazione del rischio oncologico di un individuo sulla base della sua storia clinica personale e familiare rappresenta uno strumento importante in termini di prevenzione, poiché l'identificazione dei soggetti portatori 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.

Un Gruppo multidisciplinare coinvolgente varie S.O. del CRO si è costituito circa 14 anni fa per affrontare problematiche inerenti diagnosi, prevenzione e terapia, con una gestione orientata alla ricerca. L'attività di ricerca traslazionale in questo campo mira a 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 prevenzione e trattamento.

L'interesse del Gruppo è rivolto verso tutti i tumori ereditari, ma l'attività si è finora concentrata soprattutto sulle seguenti neoplasie:

*Neoplasie del colon-retto:* Sono costituite principalmente dalle poliposi familiari (FAP, Familial Adenomatous Polyposis e MAP, MutYH-Associated Polyposis) e dalla Sindrome di Lynch/HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) che rappresentano circa l'1% e il 5% dei casi, rispettivamente. Nella S. Lynch si osserva un incrementato rischio anche di altri tumori, in particolare endometrio, piccolo intestino, urotelio.

*Neoplasie della mammella e ovaio:* La predisposizione genetica è conferita principalmente dai geni BRCA1 e BRCA2 (~30% famiglie). Nelle famiglie con tumore dell'ovaio le mutazioni BRCA1 si riscontrano più frequentemente di quelle BRCA2, mentre il tumore della

mammella maschile è quasi esclusivamente associato a mutazioni BRCA2. I carrier di mutazione possono presentare un sensibile incremento del rischio anche per altre neoplasie, quali prostata e pancreas.

L'attività del Gruppo è strutturata con il seguente iter:

*a) Reclutamento dei pazienti e counselling genetico oncologico (CGO):* sono gestiti in modo multidisciplinare nell'ambito dei Dipartimenti di Oncologia Molecolare e Ricerca Traslazionale, Senologico, Oncologia Medica e Oncologia Chirurgica, con il coinvolgimento di Genetisti Medici e Psicologi. La CGO è un atto medico che ha gli obiettivi di valutare il rischio individuale di tumore sulla base delle attuali conoscenze, inclusi i TG ove disponibili, di programmare le eventuali misure di sorveglianza clinico-strumentali, di aiutare la persona a comprendere le basi scientifiche su cui si basano la stima del rischio e la sorveglianza, e ad integrare nel modo migliore queste informazioni nel proprio vissuto personale/familiare e nel proprio progetto di vita. Rientrano nel programma i pazienti con diagnosi di poliposi diffusa, attenuata e multipla; pazienti con cancro colorettole o un tumore dello spettro Lynch appartenenti a famiglie sospette S. Lynch o sporadici ma con insorgenza precoce e/o multipla; donne affette da tumore della mammella o ovaio con storia familiare positiva e/o in età precoce e/o con tumori multipli; maschi con tumore della mammella. Pur adattandosi di volta in volta alle particolari situazioni cliniche e personali, la CGO al CRO segue una procedura standardizzata che prevede almeno una fase pre-test e una post-test, utilizzando alcuni strumenti, quali: schede ad hoc per la raccolta dati personali e familiari, modulo di consenso informato all'esecuzione del test, materiale informativo per pazienti e familiari, questionari per la valutazione dell'impatto psicologico. La raccolta dei dati genetici e clinicopatologici è gestita con il software Progeny. Inoltre i software CaGene e Boadicea vengono correntemente usati per stimare la probabilità a priori di mutazione BRCA1 e BRCA2. Nel 2009 sono state effettuate globalmente circa 245 CGO pre- o post-test. Nel corso delle CGO è proseguito inoltre lo studio per la valutazione dell'impatto psicologico, che ha l'obiettivo di individuare, attraverso indagini retrospettive e prospettive (MMPI, POMS, COPE e Scala di Paykel), i fattori psicologici, cognitivi e di vita che influenzano l'adattamento alla situazione di rischio.

*b) Test Genetici (TG):* permettono di identificare i pazienti carrier di mutazioni predisponenti e di fare una analisi presintomatica/predittiva nei familiari. I principali TG attuati al CRO dal Lab. di Genetica dei Tumori Ereditari della Oncologia Sperimentale 1 sono relativi ai geni APC e MutYH (poliposi), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (S. Lynch) e BRCA1, BRCA2 (tumori mammella e ovaio). Vengono usate principalmente le tecniche di Sequenziamento diretto, DHPLC e MLPA, ricorrendo in parte a protocolli automatizzati. Dove indicato e possibile, il TG viene effettuato in parallelo alle analisi di instabilità dei microsatelliti e immunoistochimica del tumore. Il Laboratorio prosegue il percorso di Controllo Esterno di Qualità dell'Istituto Superiore di Sanità. Anche nel 2009 i soggetti eleggibili al TG sono stati selezionati al CRO e in altri centri italiani (circa un terzo del totale), in particolare dall'area del Triveneto, dimostrando come il CRO sia riconosciuto come importante centro di riferimento per i TG oncologici. Con un reclutamento annuale di 283 nuovi individui, il numero totale di soggetti sottoposti a TG ammonta a 2223 casi, riconducibili principalmente a 626 famiglie con mammella/ovaio, 370 S. Lynch e 271 poliposi. Lo screening mutazionale è stato portato a termine per la maggior parte di essi. Alla fine del 2009 la nostra casistica di soggetti carrier di mutazione è costituita da uno o più individui appartenenti a 139 famiglie con mutazione BRCA1/BRCA2, 107 MLH1/MSH2/MSH6/PMS2, 93 APC e 38 MutYH.

*c) Sorveglianza e follow-up:* rientrano principalmente tra le attività delle S.O.C. di Oncologia Medica C, Gastroenterologia, Ginecologia Oncologica e Radiologia. La maggior parte dei carrier affetti o sani identificati con i TG sono attualmente inseriti in protocolli di sorveglianza clinico-strumentale, opportunamente modulati in funzione del risultato del TG e della storia familiare, mirante principalmente alla diagnosi precoce/presintomatica. La sorveglianza attuata al CRO si attiene alle principali raccomandazioni e linee guida

nazionali ed internazionali. Da alcuni anni sono inoltre in fase di valutazione alcune procedure più innovative. Ad esempio, per quanto riguarda le neoplasie del tenue, alla valutazione diagnostica con enteroscopia videocapsulare è stata associata la terapia endoscopica con l'acquisizione dell'enteroscopia a singolo pallone. Per la sorveglianza endoscopica del colon-retto, sono stati introdotti colonscopi di nuova generazione a luce NBI (narrow banding imaging) che consentono una maggiore definizione dei polipi nascenti. Per valutarne i vantaggi nella pratica clinica si è iniziato uno studio clinico di confronto con strumenti tradizionali nei pazienti portatori della S. di Lynch.

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 (Istituto Superiore Sanità) per la sorveglianza di donne ad alto rischio di tumore mammario. Inoltre, aderendo al Progetto "Network nazionale italiano Tumori Eredo-Familiari (inTEF): creazione di strumenti operativi condivisi per l'assistenza e la ricerca" supportato da ACC, il Gruppo ha l'opportunità di integrare le proprie attività di ricerca e cliniche in una rete di collaborazione interistituzionale.

Il Gruppo perseguirà l'obiettivo di potenziare l'attività in questo settore applicativo della ricerca oncologica, mirando alla creazione di percorsi diagnostico-terapeutico-preventivi innovativi finalizzati a ridurre incidenza, morbilità e mortalità di alcune neoplasie. La cooperazione di molte figure professionali, in grado di affrontare le diverse problematiche biologiche e cliniche in tema di tumori ereditari, sarà essenziale per incrementare e migliorare ulteriormente l'attività nel 2010.

#### **Publicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo**

- Miolo G, et al. Selecting for BRCA1 testing using a combination of homogeneous selection criteria and immunohistochemical characteristics of breast cancers. *BMC Cancer*. 2009, 9:360
- Pastrello C, et al. Somatic mosaicism in a patient with Lynch Syndrome. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A:215-8.
- Russo A, et al. Prognostic relevance of MLH1 and MSH2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients *Tumori*, 2009, 95: 731-738.
- Antoniou AC, et al. ; CIMBA. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(22):4442-56.
- Osorio A, et al.; CMBA. Evaluation of a candidate breast cancer associated SNP in ERCC4 as a risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/BRCA2 (CIMBA). *Br J Cancer*, 2009, 101(12):2048-54

# Gruppo Neoplasie ORL

## Personale clinico-scientifico partecipante

Dirigenti Medici Responsabili:	Dr. G. Franchin, Dr.ssa E. Vaccher
Dirigenti Medici:	Dr. P. De Paoli, Dr. R. Dolcetti, Dr. C. Gobitti, Dr. A. Lleshi, Dr. E. Minatel, Dr. U. Tirelli, Dr.ssa R. Tedeschi
Dirigenti Biologi:	Dr.ssa R. Maestro, Dr. R. Talamini
Dirigenti Medici A.O. Pordenone:	Dr. L. Barzan, Dr. D. Politi, Dr.ssa G. Savignano, Dr. M. Pin

La collaborazione multidisciplinare esistente da molti anni tra la divisione ORL dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone e le Strutture Operative Complesse e Semplici del CRO coinvolte nella patologia oncologica ORL, si è concretizzata nel 1993-94 nell'attivazione di un nuovo Comitato ORL. L'attività del gruppo il cui board è costituito dalla Divisione ORL dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone, dalla S.O.C. di Oncologia Radioterapica, dalla S.O.C. di Oncologia Medica A e dalla S.O.C. di Epidemiologia del CRO, è aperta a tutti i contributi delle varie specialità dell'Istituto, dall'epidemiologia, alla ricerca clinica, alla ricerca di base. Gli obiettivi principali del board ORL sono il consolidamento e l'attivazione dell'attività multidisciplinare sia in ambito intra che extra istituzionale, la stesura di linee guida standardizzate di diagnosi e terapia, l'attivazione e lo sviluppo di studi clinici controllati ed infine l'attivazione ed il coordinamento della ricerca clinica.

L'attività clinica si svolge sia in ambulatori multidisciplinari comuni, sia nelle singole Strutture Operative afferenti, secondo linee guida di diagnosi e terapia standardizzate. Queste ultime, raccolte in un manuale tascabile, vengono pianificate e sottoposte a revisione periodica all'interno dello stesso Comitato.

La riorganizzazione del Comitato ORL e l'identificazione dell'istituto quale sede centrale non solo progettuale ma anche operativa del comitato stesso, si è tradotta in un progressivo aumento dell'attività clinica, che nel corso del 2009 si è stabilizzata su un totale di 1526 visite (-13%), di cui 206 sono prime visite/consulti (+2%).

La progettualità del Comitato ORL si inserisce nelle linee di Ricerca Corrente 4 e 5 dell'Istituto e si articola nei seguenti settori quali la preservazione d'organo, lo studio del carcinoma indifferenziato del rinofaringe, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e le terapie innovative sia esse in forma singola che integrata e lo studio delle neoplasie ORL nel paziente anziano.

Nell'ambito dell'area di ricerca "preservazione d'organo", si è concluso nei pazienti con neoplasie localmente avanzate operabili con chirurgia demolitiva, il protocollo di CHEMIOTERAPIA intensificata (C-DDP-5-FU) sequenziale ad RT "concomitant boost", seguita da CH programmata su N e/o di recupero nei tumori della laringe/ipofaringe, orofaringe, cavo orale operabili. In quest'area è in corso di attivazione un nuovo protocollo di Chemioterapia (CT) neoadiuvante e concomitante a Radioterapia (RT) a frazionamento non convenzionale.

La comparsa di una tossicità acuta potenzialmente letale, quale la tossicità cardiovascolare da 5-FU, rappresenta una delle problematiche di maggiore interesse nei programmi di preservazione d'organo. Nel corso dell'anno 2009 sono continuati i due studi sulla cardiotoxicità, uno clinico ed uno biologico, i cui obiettivi sono quelli di definire la prevalenza di tale tossicità, di identificare i fattori di rischio e di caratterizzare il ruolo delle mutazioni geniche degli enzimi coinvolti nel metabolismo degli antitumorali.

L'analisi della qualità di vita dei pazienti trattati con intento di preservazione d'organo è l'obiettivo dello studio attivato negli anni precedenti con il servizio di psicologia (Dr.ssa P. Zotti), in cui il gruppo di controllo è costituito dai pazienti trattati con chirurgia demolitiva. Nel sottoprogetto UCNT è in corso di attivazione un nuovo protocollo con CT neoadiuvante a IMRT.

Nel corso del 2009 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 Strutture Operative del Comitato. Gli studi si inseriscono nella ricerca AIRC regionale (responsabile il Comitato ORL) e nella Ricerca Finalizzata (responsabile Dr.ssa Maestro), si propongono di identificare nuovi marcatori molecolari a valenza diagnostica/prognostica e di individuare i "pathway" molecolari potenziali bersagli della "targeted therapy".

Per quanto riguarda il carcinoma indifferenziato di tipo nasofaringeo (UCNT), è continuata la collaborazione con la S.O.C. di Oncologia Sperimentale 1, con la S.O.C. di Anatomia Patologia e con la S.O.C. di Microbiologia, per lo studio virologico, patologico ed immunologico della neoplasia.

#### **Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo**

- Pasini E, Caggiari L, Dal Maso L, Martorelli D, Guidoboni M, Vaccher E, Barzan L, Franchin G, Gloghini A, De Re V, Sacchi N, Serraino D, Carbone A, Rosato A, Dolcetti R. Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma from a nonendemic area: protective role of HLA allele products presenting conserved EBV epitopes. *Int J Cancer* 2009;125(6):1358-66.
- Franchin G, Minatel E, Politi D, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Savignano MG, Trovo, M, Sulfaro S, Barzan L. Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high-risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(11):2464-71.
- Franchin G, Vaccher E, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Spazzapan S, Savignano MG, Trovo MG, Barzan L. Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(5):719-26.
- Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, Hupperets P, Barzan L, de Raucourt D, Chevalier D, Licitra L, Lunghi F, Stupp R, Lacombe D, Bogaerts J, Horiot JC, Bernier J, Vermorken JB; Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Feb 4;101(3):142-52.
- Lagiou P, Talamini R, Samoli E, Lagiou A, Ahrens W, Pohlmann H, Benhamou S, Bouchardy C, Slamova A, Schejbalova M, Merletti F, Richiardi L, Kjaerheim K, Agudo A, Castellsague X, Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Biggs AM, Barzan L, Canova C, Simonato L, Lowry RJ, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, McCartan BE, Healy CM, Marron M, Hashibe M, Brennan P. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study. *Int J Cancer.* 2009 Jun 1;124(11):2671-6.



# GISCCaP (Gruppo Interdisciplinare Studio e Cura Carcinoma Prostata)

## Personale clinico-scientifico partecipante

Coordinatori:	Dr. R. Bortolus, Dr. A. Garbeglio
Dirigenti Medici:	Dr. M.G. Trovò, Dr. D. Maruzzi (URO PN), Dr. O. Lenardon (URO PN), Dr. L. Buttazzi (URO PN), Dr. C. Rustici (URO PN), Dr. A. Marin (URO PN), Dr. L. Ruggera (URO PN), Dr. M. Arcicasa, Dr. G. Lo Re (ONC PN), Dr. S. Tumolo (ONC PN), Dr. M. Cimitan, Dr. E. Borsatti, Dr.ssa T. Baresic, Dr. U Tirelli, Dr. G. Toffoli, Dr. A. Carbone, Dr. V. Canzonieri, Dr. S. Sulfaro (AN PAT PN), Dr. M. Zanin (URO PN)

Gruppo di studio plurispecialistico nato dalla collaborazione scientifico-culturale, socio-assistenziale tra il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano e l'Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli di Pordenone, vi afferiscono l'oncologia, l'urologia, la radioterapia, con integrazioni fondamentali con la medicina nucleare, la radiologia, l'anatomia patologica, l'epidemiologia, la clinica laboratoristica.

Parte integrante, nelle singole situazioni, è rappresentata dal medico di base, che può partecipare attivamente alle decisioni terapeutiche evidenziando tutte quelle problematiche assistenziali e sociali del caso in esame, a volte non perfettamente note allo specialista. Si è cercato di superare il concetto, non tanto nella dizione quanto nella concretezza del consiglio terapeutico, di paziente con neoplasia prostatica con quello di persona con neoplasia prostatica.

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 *spettanza di vita, delle condizioni generali, delle esigenze sociali e relazionali del paziente, delle esigenze logistiche del paziente, della grandezza e aggressività della patologia prostatica, delle complicanze attese, e non ultimo dagli eventuali disagi che un trattamento rispetto ad un altro può recare in un contesto familiare.*

La forza del gruppo è proprio quella di aver convogliato nella trasversalità una decisione altrimenti legata più alle esigenze della struttura e della singola professionalità che a quelle del paziente e dei suoi familiari.

Un'altra peculiarità del GISCCaP è rappresentata dal fatto che la buona volontà degli operatori, supportata dalle Direzioni competenti, verso l'obiettivo comune di dare delle risposte complete e concrete a pazienti con una patologia in crescente aumento, hanno portato al superamento di quelle che possono essere eventuali intoppi burocratici istituzionali e a far convergere gli sforzi verso un obiettivo non solo condiviso, ma di estrema importanza nella, a volte, nebulosa strada che una persona con tumore della prostata si trova ad affrontare: la decisione terapeutica.

Nel 2009 sono stati discussi più di 400 casi con patologia uro oncologica e per ognuno è stato deciso il trattamento più idoneo. Molti sono stati i casi inviati da altri centri per consentire una discussione interdisciplinare. Il Gruppo ha anche approvato la partecipazione ad alcuni trial clinici che costituiranno base di studio e lavoro per i prossimi anni.

# Gruppo Ovaio

## Personale clinico-scientifico partecipante

Dirigenti Medici Responsabili: Dr. G. Franchin, Dr.ssa E. Vaccher

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, Dr. M. Cimitan, Prof. A. Colombatti,  
Dr. G. Giorda, Dr.ssa R. Maestro, Dr. A. Stefan,  
Dr. G. Toffoli

## Premessa

Il Gruppo è stato formalizzato dalla Direzione Scientifica nel 2009 con lo scopo di riunire le componenti cliniche e di ricerca di base operanti nel campo dei tumori ovarici e delle altre neoplasie ginecologiche. Sia la parte clinica che sperimentale sono da anni già attive con le rispettive linee di ricerca. Il gruppo deve servire a migliorare la comunicazione e alla produzione di progetti originali con valenza traslazionale. Sono state quindi decise riunioni a cadenza ravvicinata (3-4 settimane) in concomitanza ai meeting sui casi clinici con presentazione successiva e discussione multidisciplinare dei progetti di ricerca.

## Attività clinica

L'attività clinica del Gruppo va inquadrata nell'ambito della gestione multidisciplinare della patologia ginecologica. Sono coinvolte, per la parte terapeutica, le S.O.C. di Ginecologia Oncologica, Oncologia Medica C e Oncologia Radioterapica. Per i dettagli operativi si rimanda ai rispettivi capitoli di questo Volume Relazione Clinico Scientifica.

Per quanto riguarda la patologia ovarica la casistica annuale si aggira sul centinaio di pazienti (prime diagnosi e recidive operabili) con importante componente extra regionale: ciò implica la costruzione di un progetto di cura chemio-chirurgica personalizzato che tenga conto delle esigenze cliniche e logistiche dell'utente. Ove possibile si incoraggia la paziente a partecipare a studi clinici sia chirurgici che chemioterapici, in ogni caso la paziente è trattata con criteri riproducibili (schemi terapeutici standard, follow up secondo linee guida) e inserita in un data-base in modo da poter correlare l'outcome clinico con caratteristiche patologiche e biomolecolari grazie all'archiviazione nella BioBanca dell'Istituto, attivata per la patologia in Settembre 2009. Sono stati archiviati 50 campioni biologici (siero – plasma – buffy coat – tessuto) e relative informazioni clinico-anamnestiche.

Nel corso del 2009 sono stati attivati protocolli clinici per la maggior parte delle fasi della storia delle pazienti in modo da poter offrire un'alternativa innovativa alla terapia standard (vedi elenco di seguito): tali protocolli sono seguiti da una Data Manager dedicata e da una Infermiera di ricerca.

I protocolli sono in genere su base accademica nazionale (l'Istituto è affiliato al Gruppo MITO di cui è parte del Direttivo e si colloca entro le prime 5 posizioni in termini di reclutamento), internazionale (GCIG) e in collaborazione con l'industria farmaceutica.

È stata svolta attività educativa (2 corsi AOGOI, organizzati dal S.O.C. di Ginecologia Oncologica) ed è stato organizzato un convegno nazionale ("Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici"; Castel d'Aviano PN, 27 Novembre 2009), focalizzato sulle problematiche dell'interazione fra ricerca clinica e di base.

### Attività di ricerca di base

Sono illustrati di seguito i due protocolli in fase di attivazione con valenza traslazionale.

*Responsabile Dr. G. Baldassarre*

Nell'ultimo anno abbiamo studiato l'espressione di stathmin nei tumori ovarici. I risultati ottenuti finora indicano che su una casistica multicentrica di 200 casi di tumore ovarico stathmin è overespressa in circa il 60% dei tumori. L'analisi di espressione mediante immunistochemica accoppiata alla valutazione della risposta clinica ed all'analisi di altri parametri clinico-patologici (grado, tipo, optimal debulking, età alla diagnosi e accumulo nucleare di p53), ha dimostrato che l'overespressione di stathmin è un fattore prognostico indipendente per cattiva diminuita sopravvivenza libera da malattia ( $p=0.02$ ) e totale ( $p=0.005$ ). Inoltre, l'espressione di stathmin è significativamente associata all'accumulo nucleare di p53, suggerendo che possa avere un ruolo nella progressione dei tumori ovarici con mutazioni di p53. Nostri dati in vitro hanno confermato questa ipotesi dimostrando che l'espressione di stathmin è in grado di modulare la risposta al carboplatino ed al taxolo in maniera significativa sia in vitro che in vivo. Inoltre dati preliminari indicano che stathmin ha un ruolo prominente soprattutto nelle cellule di carcinoma ovarico con mutazione di p53.

*Responsabili Dr. G. Toffoli, Dr.ssa E. Cecchin*

Nel corso del 2009 si prevede l'attivazione di uno studio di fase Ib orientato dal genotipo del paziente e finalizzato alla definizione della massima dose tollerata di paclitaxel settimanale su base genetica. Lo studio verrà condotto su pazienti affette da tumore ovarico pre-trattate per la malattia metastatica. Il polimorfismo ABCB1-2677 G>T/A ha dimostrato di avere un ruolo predittivo sulla farmacocinetica e farmacodinamica del paclitaxel. Questo polimorfismo comporta infatti un deficit costitutivo nell'espressione della glicoproteina P (P-gp) responsabile per il trasporto trans-membrana del farmaco. Sulla base di questi dati, riportati nella letteratura scientifica recente, sembra che pazienti che non presentano il polimorfismo (genotipo ABCB1-2677GG) siano meno esposti all'effetto del farmaco avendo una più efficace detossificazione del farmaco mediata da P-gp. In questi pazienti una dose-escalation potrebbe portare ad una definizione maggiormente personalizzata della massima dose tollerata di farmaco.

### Pubblicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Belletti B, Pellizzari I, Berton S, Fabris S, Wolf K, Lovat F, Schiappacassi M, D'Andrea S, Nicoloso MS, Lovisa S, Sonogo M, Defilippi P, Vecchione A, Colombatti A, Friedl P, Baldassarre G. p27kip1 controls cell morphology and motility by regulating microtubule-dependent lipid raft recycling. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(9):2229-40
- Pignata S, Scambia G, Savarese A, Breda E, Sorio R, Pisano C, Lorusso D, Cognetti F, Vernaglia Lombardi A, Gebbia V, Scollo P, Morabito A, Signoriello G, Perrone F. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology*, 2009, 76(1):49-54
- Pisano C, Morabito A, Sorio R, Breda E, Lauria R, Gebbia V, Scaltriti L, Scalone S, Zagonel V, Greggi S, Beneduce S, Losito S, Gallo C, Di Maio M, Forestieri V, Pignata S. A phase II study of capecitabine in the treatment of ovarian cancer resistant or refractory to platinum therapy: a multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-6) trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(5):1021-7.
- Berton S, Belletti B, Wolf K, Canzonieri V, Lovat F, Vecchione A, Colombatti A, Friedl P, Baldassarre G. The tumor suppressor functions of p27(kip1) include control of the mesenchymal/amoeboid transition. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(18):5031-45.



# 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 2009, il GICAT ha consolidato il suo assetto organizzativo con l'adesione di oltre 500 medici provenienti dalle diverse specialità (in particolare infettivologia, oncologia, ematologia) e dislocati in tutto il territorio nazionale. Le riunioni plenarie si sono svolte con ritmo semestrale.

L'esperienza maturata in questi 23 anni di attività ha permesso al GICAT di conoscere la storia naturale dei tumori nei pazienti con infezione da HIV e di contribuire in modo significativo alla letteratura internazionale, anche in cooperazione con altri gruppi europei (in particolare il GELA francese) a diffondere informazioni sulle caratteristiche biologiche e cliniche di questa nuova patologia oncologica. I principali studi svolti dal GICAT nel corso dell'anno sono stati pubblicati in una monografia annuale, giunta ormai alla sua quattordicesima edizione.

I principali obiettivi di studio del GICAT nel corso dell'anno in esame sono stati:

- lo studio di nuove strategie terapeutiche che prevedono l'associazione della chemioterapia con l'HAART e con i fattori di crescita per il midollo osseo, nella terapia di I linea dei più comuni tumori associati ad HIV quali i linfomi, il sarcoma di Kaposi ed il carcinoma del polmone;
- lo studio di terapie di salvataggio con nuovi farmaci e/o nuovi regimi a dosaggio convenzionale e con regimi ad alte dosi di chemioterapia e reinfusione di cellule staminali nei linfomi, ideati per tumori non responsivi alla terapia di I linea;
- lo studio di terapie innovative per il sarcoma di Kaposi, il cui razionale risiede nelle nuove scoperte eziopatologiche;
- lo studio delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra antitumorali e antiretrovirali;
- lo studio del danno immunologico indotto dalla chemioterapia a dosi convenzionali e ad alte dosi;
- lo studio della tossicità cronica della combinazione CHEMIOTERAPIA-HAART,



- con particolare attenzione alla tossicità cardiovascolare;
- la valutazione dell'impatto della nuova terapia antiretrovirale di combinazione sulle caratteristiche epidemiologiche, biologiche e cliniche dei tumori-HIV;
- la raccolta sistematica e continuativa dei dati clinici 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 NON HODGKIN (NHL)

- Studio di fase II con rituximab, CDE e HAART in prima linea in 74 pazienti con NHL-HIV.

Il rituximab è stato somministrato alla dose di 375 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 di ciascun ciclo, seguito ad una chemioterapia ad infusione continua per 96 ore con CDE (ciclofosfamide, adriamicina, etoposide) ogni 4 settimane per 6 cicli. Il 70% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa (RC) e il 5% una remissione parziale (RP). Dopo un follow-up mediano di 23 mesi, il 65% dei pazienti sono vivi e liberi da malattia. La sopravvivenza globale a 2 anni, la sopravvivenza libera da insuccesso terapeutico e la sopravvivenza libera da eventi sono risultate rispettivamente del 64, 59 e 52%. La tossicità dose-limitante (G3-G4) è risultata la neutropenia (78%), mentre solo il 31% dei pazienti ha sviluppato infezioni, incluse 14% di infezioni diagnostiche per AIDS. All'analisi multivariata, i pazienti con linfoma di Burkitt hanno avuto una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule (DLCL). Nell'era HAART è possibile ottenere una RC di lunga durata e quindi la guarigione dei pazienti con NHL-HIV.

- Studio di fase II con chemioterapia ad alte dosi + HAART e supporto con cellule staminali periferiche in 50 pazienti con linfoma-HIV.

Il nostro gruppo ha continuato a riportare la fattibilità di questo approccio nei pazienti HIV-positivi con NHL o linfoma di Hodgkin (HD) recidivati o refrattari dopo una prima linea di chemioterapia. L'analisi dei dati dei 50 pazienti arruolati, ha evidenziato che la raccolta di cellule staminali periferiche è risultata adeguata nell'80% dei pazienti. Ventisette pazienti hanno ricevuto la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di cellule staminali, con pronto attecchimento delle cellule ematopoietiche in tutti i casi. Nessun paziente è morto per infezioni opportunistiche o per complicanze legate al trattamento. L'89% dei pazienti ha ottenuto una RC e il 78% sono vivi e liberi da malattia dopo un follow-up mediano di 44 mesi. Non è emersa nessuna differenza significativa nella dinamica del recupero immunologico fra i pazienti HIV-positivi trattati con HAART comparati con un gruppo di controllo di soggetti HIV-negativi.

### SARCOMA DI KAPOSÌ (SK)

- L'HAART come terapia primaria in 98 pazienti con sarcoma di Kaposi in stadio I-III lentoprogessivo: 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 55 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 follow up, 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 la HAART è attiva come terapia antineoplastica di mantenimento dopo una riduzione della massa neoplastica da parte della chemioterapia.

- Studio di fase II con irinotecan (150 mg/m<sup>2</sup> ogni 10 giorni) in associazione ad una HAART con lopinavir-ritonavir in pazienti con SK in stadio avanzato, refrattari alla HAART somministrata come terapia antineoplastica primaria.

I risultati preliminari dei primi 20 pazienti arruolati in questo studio mostrano una RG del 70% (solo RP) ed una tossicità ematologica G3-G4 nel 25% dei pazienti. In questo trial sono state documentate importanti Interazioni farmacocinetiche fra le due classi di farmaci, con un aumento significativo della concentrazione dell'SN38, il metabolita attivo dell'irinotecan.

#### Publicazioni caratterizzanti l'attività del Gruppo

- Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res.* 2009;7(6):634-8.
- Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abbruzzese L, Ferremi P, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood.* 2009; 13;114(7):1306-13.
- Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, Talamini R, Bortolin MT, Berretta M, Spina M, Morassut S, Vaccher E, De Paoli P, Carbone A, Tirelli U. \* Plasma HHV-8 viral load in HHV-8-related lymphoproliferative disorders associated with HIV infection. *J Med Virol.* 2009;81(5):888-96.
- Berretta M, Cappellani A, Di Benedetto F, Lleshi A, Talamini R, Canzonieri V, Zanet E, Bearz A, Nasti G, Lacchin T, Berretta S, Fisichella R, Balestreri L, Torresin A, Izzi I, Ortolani P, Tirelli U. Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-positive patients: a clinical case-control study. *Onkologie.* 2009;32(6):319-24.
- Chimienti E, Spina M, Vaccher E, Tirelli U. Management of immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(5):353-64.

# PUBBLICAZIONI E COMUNICAZIONI 2009

- Articoli pubblicati su riviste recensite da Index Medicus e da Science Citation Index, con Impact Factor
- Articoli pubblicati su riviste senza Impact Factor
- Libri e capitoli di libro in lingua inglese
- Libri e capitoli di libro in lingua italiana
- Comunicazioni 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 in lingua inglese

## ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE RECENSITE CON IMPACT FACTOR

1. Abrams D., Levy Y., Losso M. H., Babiker A., Collins G., Cooper D. A., Darbyshire J., Emery S., Fox L., Gordin F., Lane H. C., Lundgren J. D., Mitsuyasu R., Neaton J. D., Phillips A., Routy J. P., Tambussi G., Wentworth D., [as member of the ESPRIT and SILCAT study groups], Martellotta F. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *New Engl J Med* 2009, 361 (16): 1548-1559 I.F.50.017/LINEA05/norm\_3.0
2. Aldinucci D., Rapana' B., Olivo K., Lorenzon D., Gloghini A., Colombatti A., Carbone A. IRF4 is modulated by CD40L and by apoptotic and anti-proliferative signals in Hodgkin lymphoma. *Brit J Haematol* 2009, 148 (1): 115-118 I.F.04.478/LINEA01/norm\_6.0
3. Amy Lee Y.C., Marron M., Benhamou S., Bouchardy C., Ahrens W., Pohlabeln H., Lagiou A., Trichopoulos D., Agudo A., Castellsague X., Bencko V., Holcatova I., Kjaerheim K., Merletti F., Richiardi L., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Talamini R., Barzan L., Canova C., Simonato L., Conway D. I., McKinney P. A., Lowry R., Sneddon L., Znaor A., Healy C. M., McCartan B. E., Brennan P., Hashibe M. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidem Biomar* 2009, 18 (12): 3353-3361 I.F.04.770/LINEA02/norm\_6.0
4. Annunziata M.A., Muzzatti B., Altoe G. A contribution to the validation of the Needs Evaluation Questionnaire (NEQ): a study in the Italian context. *Psycho-oncol* 2009, 18 (5): 549-553 I.F.03.150/LINEA04/norm\_6.0
5. Antoniou A.C., Sinilnikova O. M., McGuffog L., Healey S., Nevanlinna H., Heikkinen T., Simard J., Spurdle A. B., Beesley J., Chen X., Neuhausen S. L., Ding Y. C., Couch F. J., Wang X., Fredericksen Z., Peterlongo P., Peissel B., Bonanni B., Viel A., Bernard L., Radice P., Szabo C. I., Foretova L., Zikan M., Claes K., Greene M. H., Mai P. L., Rennert G., Lejbkowitz F., Andrulis I. L., Ozelik H., Glendon G., Gerdes A. M., Thomassen M., Sunde L., Caligo M. A., Laitman Y., Kontorovich T., Cohen S., Kaufman B., Dagan E., Baruch R. G., Friedman E., Harbst K., Barbany-Bustintza G., Rantala J., Ehrencrona H., Karlsson P., Domchek S. M., Nathanson K. L., Osorio A., Blanco I., Lasa A., Benitez J., Hamann U., 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., Peock S., Cook M., Frost D., Oliver C., Platte R., Evans D. G., Lalloo F., Eeles R., Izatt L., Davidson R., Chu C., Eccles D., Cole T., Hodgson S., Godwin A. K., Stoppa-Lyonnet D., Buecher B., Leone M., Bressac-de Paillerets B., Remenieras A., Caron O., Lenoir G. M., Sevenet N., Longy M., Ferrer S. F., Prieur F., Goldgar D., Miron A., John E. M., Buys S. S., Daly M. B., Hopper J. L., Terry M. B., Yassin Y., Singer C. F., Gschwanter-Kaulich D., Staudigl C., Hansen T. V., Barkardottir R. B., Kirchoff T., Pal P., Kosarin K., Offit K., Piedmonte M., Rodriguez G. C., Wakeley K., Boggess J. F., Basil J., Schwartz P. E., Blank S. V., Toland A. E., Montagna M., Casella C., Imyanitov E. N., Allavena A., Schmutzler R. K., Versmold B., Engel C., Meindl A., Ditsch N., Arnold N., Niederacher D., Deissler H., Fiebig B., Suttner C., Schonbuchner I., Gadzicki D., Caldes T., de la H. M., Pooley K. A., Easton D. F. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2009, 18 (22): 4442-4456 I.F.07.249/LINEA04/norm\_8.0
6. Ascoli V., Senis G., Zucchetto A., Valerio L., Facchinelli L., Budroni M., Dal Maso L., Coluzzi M. Distribution of 'promoter' sandflies associated with incidence of classic Kaposi's sarcoma. *Med Vet Entomol* 2009, 23 (3): 217-225 I.F.01.788/LINEA02/norm\_3.0
7. Avanzo M., Romanelli P. Spinal radiosurgery: technology and clinical outcomes. *Neurosurg Rev* 2009, 32 (1): 1-13 I.F.01.727/LINEA04/norm\_4.0
8. Baccarani U., Adani G. L., Serraino D., Lorenzin D., Gambato M., Buda A., Zanus G., Vitale A., Piselli P., De Paoli A., Bresadola V., Risaliti A., Toniutto P., Cillo U., Bresadola F., Burra P. De novo tumors are a major cause of late mortality after orthotopic liver transplantation. *Transpl P* 2009, 41 (4): 1303-1305 I.F.01.055/LINEA02/norm\_2.0
9. Balsalobre P., Diez-Martin J. L., Re A., Michieli M., Ribera J. M., Canals C., Rosselet A., Conde E., Varela R., Cwynarski K., Gabriel I., Genet P., Guillerm G., Allione B., Ferrant A., Biron P., Espigado I., Serrano D., Sureda A. Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With HIV-Related Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009, 27 (13): 2192-2198 I.F.17.175/LINEA03/norm\_15.0
10. Benassi M.S., Pazzaglia L., Chiechi A., Alberghini M., Conti A., Cattaruzza S., Wassermann B., Picci P., Perris R. NG2 expression predicts the metastasis formation in soft-tissue sarcoma patients. *J Orthop Res* 2009, 27 (1): 135-140 I.F.02.963/LINEA01/norm\_6.0
11. Berretta M., Zanet E., Taibi R., Martellotta F., Pavone P., Bearz A., Gobitti C., Ciancia E. M., Canzonieri V., Tirelli U. Leiomyosarcoma of the parotid gland in an HIV-positive patient: therapeutic approach, clinical course and review of the literature. *J Chemotherapy* 2009, 21 (2): 215-218 I.F.00.843/LINEA05/norm\_1.0
12. Berretta M., Cappellani A., Di Benedetto F., Lleshi A., Talamini R., Canzonieri V., Zanet E., Bearz A., Nasti G., Lacchin T., Berretta S., Fisichella R., Balestreri L., Torresin A., Izzi I., Ortolani P., Tirelli U. Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-positive patients: a clinical case-control study. *Onkologie* 2009, 32 (6): 319-324 I.F.01.545/LINEA05/norm\_1.0



13. Berrino F, Verdecchia A, Lutz J. M., Lombardo C., Micheli A., Capocaccia R., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. Comparative cancer survival information in Europe. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 901-908 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
14. Berton S., Belletti B., Wolf K., Canzonieri V., Lovat F., Vecchione A., Colombatti A., Friedl P., Baldassarre G. The tumor suppressor functions of p27kip1 include the control of mesenchymal/amoeboid transition. *Mol Cell Biol* 2009, 29 (18): 5031-5045 I.F.05.942/LINEA01/norm\_6.0
15. Biasco G., Velo D., Angriman I., Astorino M., Baldan A., Baseggio M., Basso U., Battaglia G., Bertin M., Bertorelle R., Bocus P., Brosolo P., Bulzacchi A., Cannizzaro R., Da Dalt G. F., Di Battista M., Errante D., Fedrigo M., Frustaci S., Lionetti I., Massani M., Mencarelli R., Montesco M. C., Norberto L., Pantaleo M. A., Pasquali C., Pastorelli D., Rossi C. R., Ruffolo C., Salvagno L., Saponara M. S., Vittadello F., Zaccaria F., Zovato S., Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: report of an audit and review of the literature. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18 (2): 106-116 I.F.01.865/LINEA04/norm\_2.0
16. Bidoli E., Talamini R., Zucchetto A., Bosetti C., Negri E., Lenardon O., Dal Maso L., Polesel J., Montella M., Franceschi S., Serraino D., La Vecchia C. Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. *Acta Oncol* 2009, 48 (6): 890-894 I.F.02.739/LINEA02/norm\_4.0
17. Bomben R., Dal Bo M., Capello D., Forconi F., Maffei R., Laurenti L., Rossi D., Del Principe M. I., Zucchetto A., Bertoni F., Rossi F. M., Bulian P., Cattarossi I., Ilariucci F., Sozzi E., Spina V., Zucca E., Degan M., Lauria F., Del Poeta G., Efremov D. G., Marasca R., Gaidano G., Gattei V. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicentre study. *Brit J Haematol* 2009, 144 (4): 492-506 I.F.04.478/LINEA03/norm\_6.0
18. Bosetti C., Gallus S., Talamini R., Montella M., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidem Biomar* 2009, 18 (8): 2235-2238 I.F.04.770/LINEA02/norm\_6.0
19. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V., [as collaborators of WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group], Serraino D. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009, 10 (4): 321-322 I.F.13.283/LINEA05/norm\_2.0
20. Bravi F., Scotti L., Bosetti C., Zucchetto A., Talamini R., Montella M., Greggi S., Pelucchi C., Negri E., Franceschi S., La Vecchia C. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *Am J Obstet Gynecol* 2009, 200 (3): 293.e1-293.e7 I.F.03.453/LINEA02/norm\_6.0
21. Brenner H., Franceschi S., De Angelis R., Marcos-Gragera R., Verdecchia A., Gatta G., Allemani C., Ciccolallo L., Coleman M., Sant M., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 1028-1041 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
22. Bruno W., Ghiorzo P., Battistuzzi L., Ascierio P. A., Barile M., Gargiulo S., Gensini F., Giori S., Guida M., Lombardo M., Manoukian S., Menin C., Nasti S., Origone P., Pasini B., Pastorino L., Peissel B., Pizzichetta M. A., Queirolo P., Rodolfo M., Romanini A., Scaini M. C., Testori A., Tibiletti M. G., Turchetti D., Leachman S. A., Scarra G. B. Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61 (5): 775-782 I.F.04.081/LINEA04/norm\_3.0
23. Bulian P., Del Poeta G., Gattei V. How would I manage a sample submitted for flow cytometry analysis for suspicious chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol* 2009, 27 (4): 186-189 I.F.02.333/LINEA03/norm\_2.0
24. Cannizzaro R., De Paoli P. *Helicobacter pylori* eradication, endoscopic surveillance and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2009, 104 (12): 3100-3101 I.F.06.444/LINEA05/norm\_3.0
25. Canova C., Hashibe M., Simonato L., Nelis M., Metspalu A., Lagiou P., Trichopoulos D., Ahrens W., Pigeot I., Merletti F., Richiardi L., Talamini R., Barzan L., Macfarlane G. J., Macfarlane T. V., Holcatova I., Bencko V., Benhamou S., Bouchardy C., Kjaerheim K., Lowry R., Agudo A., Castellsague X., Conway D. I., McKinney P. A., Znaor A., McCartan B. E., Healy C. M., Marron M., Brennan P. Genetic Associations of 115 Polymorphisms with Cancers of the Upper Aerodigestive Tract across 10 European Countries: The ARCADE Project. *Cancer Res* 2009, 69 (7): 2956-2965 I.F.07.514/LINEA02/norm\_4.0
26. Carbone A., Cesarman E., Spina M., Gloghini A., Schulz T. F. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009, 113 (6): 1213-1224 I.F.10.432/LINEA05/norm\_8.0
27. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M., Blay J. Y., [as member of ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna A., Frustaci S. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009, 20 Suppl 4 (Suppl 4): iv64-iv67 I.F.04.935/LINEA04/norm\_1.2
28. Casali P.G., Jost L., Sleijfer S., Verweij J., Blay J. Y., [as member of ESMO Guidelines Working Group], Buonadonna A., Frustaci S. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009, 20 Suppl 4 (Suppl 4): iv132-iv136 I.F.04.935/LINEA04/norm\_1.2

29. Cattaruzza L., Gloghini A., Olivo K., Di Francia R., Lorenzon D., De Filippi R., Carbone A., Colombatti A., Pinto A., Aldinucci D. Functional coexpression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2009, 125 (5): 1092-1101 I.F.04.734/LINEA03/norm\_6.0
30. Cecchin E., Innocenti F., D'Andrea M., Corona G., De Mattia E., BIASON P., Buonadonna A., Toffoli G. Predictive Role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 Genetic Variants and Their Haplotypes on the Outcome of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan. *J Clin Oncol* 2009, 27 (15): 2457-2465 I.F.17.175/LINEA04/norm\_15.0
31. Chiarion-Sileni V., Innocente R., Cavina R., Ruol A., Corti L., Pigozzo J., Del Bianco P., Fumagalli U., Santoro A., Ancona E. Multi-center phase II trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Chemoth Pharm* 2009, 63 (6): 1111-1119 I.F.02.740/LINEA04/norm\_4.0
32. Chimienti E., Spina M., Vaccher E., Tirelli U. Management of immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Lymphoma Myelom* 2009, 9 (5): 353-364 I.F.01.596/LINEA03/norm\_1.0
33. Clifford G.M., Rickenbach M., Lise M., Dal Maso L., Battegay M., Bohlius J., Boffi E. A., Karrer U., Jundt G., Bordoni A., Ess S., Franceschi S. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 2009, 113 (23): 5737-5742 I.F.10.432/LINEA05/norm\_8.0
34. Corleto V.D., Falconi M., Panzuto F., Milione M., De Luca O., Perri P., Cannizzaro R., Bordi C., Pederzoli P., Scarpa A., Delle F. G. Somatostatin Receptor Subtypes 2 and 5 Are Associated with Better Survival in Well-Differentiated Endocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2009, 89 (2): 223-230 I.F.02.913/LINEA04/norm\_4.0
35. Corona G., Elia C., Casetta B., Crivellari D., Rosalen S., Bari M., Toffoli G. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of exemestane and its metabolite 17-dihydroexemestane in human plasma. *J Mass Spectrom* 2009, 44 (6): 920-928 I.F.02.940/LINEA03/norm\_6.0
36. Crivellari D., Colleoni M., Dellapasqua S., Goldhirsch A. Metronomic chemotherapy in elderly patients: do risks exceed benefits in some patients? *Tumori* 2009, 95 (1): 130-- I.F.00.791/LINEA04/norm\_0.5
37. D'Arminio Monforte A., Cozzi-Lepri A., Castagna A., Antinori A., De Luca A., Mussini C., Caputo S. L., Arlotti M., Magnani G., Pellizzer G., Maggiolo F., Puoti M., [as member of ICONA Foundation Study Group], Tirelli U., Martellotta F. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009, 49 (4): 612-622 I.F.08.266/LINEA05/norm\_1.6
38. Dal Bo M., Bertoni F., Forconi F., Zucchetto A., Bomben R., Marasca R., Deaglio S., Laurenti L., Efremov D. G., Gaidano G., Del Poeta G., Gattei V. Intrinsic and extrinsic factors influencing the clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia: prognostic markers with pathogenetic relevance. *J Transl Med* 2009, 7 (-): 76-76 I.F.02.917/LINEA03/norm\_4.0
39. Dal Maso L., Polesel J., Serraino D., Lise M., Piselli P., Falcini F., Russo A., Intrieri T., Vercelli M., Zamboni P., Tagliabue G., Zanetti R., Federico M., Limina R. M., Mangone L., De Lisi V., Stracci F., Ferretti S., Piffer S., Budroni M., Donato A., Giacomini A., Bellu F., Fusco M., Madeddu A., Vitarelli S., Tessandori R., Tumino R., Suligoi B., Franceschi S. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Brit J Cancer* 2009, 100 (5): 840-847 I.F.04.637/LINEA02/norm\_6.0
40. Dal Maso L., Bosetti C., La Vecchia C., Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Cause Control* 2009, 20 (1): 75-86 I.F.03.690/LINEA02/norm\_6.0
41. Danussi C., Coslovi A., Campa C., Mucignat M. T., Spessotto P., Uggeri F., Paoletti S., Colombatti A. A newly generated functional antibody identifies Tn antigen as a novel determinant in cancer cell-lymphatic endothelium interaction. *Glycobiology* 2009, 19 (10): 1056-1067 I.F.04.446/LINEA01/norm\_6.0
42. Dapas B., Farra R., Grassi M., Giansante C., Fiotti N., Uxa L., Rainaldi G., Mercatanti A., Colombatti A., Spessotto P., Lacovich V., Guarnieri G., Grassi G. Role of E2F1-cyclinE1-cyclinE2 circuit in human coronary smooth muscle cell proliferation and therapeutic potential of its down regulation by siRNAs. *Mol Med* 2009, 15 (9-10): 297-306 I.F.03.411/LINEA01/norm\_6.0
43. De Angelis R., Francisci S., Baili P., Marchesi F., Roazzi P., Belot A., Crocetti E., Pury P., Knijn A., Coleman M., Capocaccia R., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 909-930 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
44. De Camargo V.P., Van de Rijn M., Maestro R., de Alava E., Pilotti S., von Mehren M., Madoz-Gurpide J., Pedeutour F., Maki R. G., Rutkowski P., Thomas D. M. Other targetable sarcomas. *Semin Oncol* 2009, 36 (4): 358-371 I.F.03.956/LINEA04/norm\_6.0
45. De Cicco M., Matovic M., Balestreri L., Steffan A., Pacenzia R., Malafronte M., Fantin D., Bertuzzi C. A., Fabiani F., Morassut S., Bidoli E., Veronesi A. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol* 2009, 20 (-): 1936-1942 I.F.04.935/LINEA04/norm\_6.0

46. De Mattia E., Toffoli G. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine-based therapy personalisation. *Eur J Cancer* 2009, 45 (8): 1333-1351 I.F.04.475/LINEA04/norm\_6.0
47. De Paoli P. Institutional shared resources and translational cancer research. *J Transl Med* 2009, 7 (1): 54-- I.F.02.917/LINEA01/norm\_4.0
48. De Re V., Pavan A., Sansonno S., Sansonno D., Racanelli V. Clonal CD27+ CD19+ B cell expansion through inhibition of FC gammaIIIR in HCV(+) cryoglobulinemic patients. *Ann Ny Acad Sci* 2009, 1173 (-): 326-333 I.F.02.303/LINEA03/norm\_6.0
49. De Re V., Simula M. P., Cannizzaro R., Pavan A., De Zorzi M. A., Toffoli G., Canzonieri V. Galectin-10, eosinophils, and celiac disease. *Ann Ny Acad Sci* 2009, 1173 (-): 357-364 I.F.02.303/LINEA04/norm\_6.0
50. De Re V., Simula M. P., Pavan A., Garziera M., Marin D., Dolcetti R., De Vita S., Sansonno D., Geremia S., Toffoli G. Characterization of antibodies directed against the immunoglobulin light kappa chain variable chain region (VK) of hepatitis C virus-related type-II mixed cryoglobulinemia and B-cell proliferations. *Ann Ny Acad Sci* 2009, 1173 (-): 152-160 I.F.02.303/LINEA03/norm\_6.0
51. Di Benedetto F., Ballarin R., De Ruvo N., Berretta M., Spaggiari M., Montalti R., Guerrini G. P., Gerunda G. E. Pancreatic Resections for Malignancy in Patients Aged 70 and Older. *J Am Geriatr Soc* 2009, 57 (7): 1323-1324 I.F.03.805/LINEA04/norm\_3.0
52. Di Giacomo A.M., Danielli R., Guidoboni M., Calabro L., Carlucci D., Miracco C., Volterrani L., Mazzei M. A., Biagioli M., Altomonte M., Maio M. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immun* 2009, 58 (8): 1297-1306 I.F.03.804/LINEA04/norm\_6.0
53. Diez-Martin J.L., Balsalobre P., Re A., Michieli M. G., Ribera J. M., Canals C., Conde E., Rosselet A., Gabriel I., Varela R., Allione B., Cwynarski K., Genet P., Espigado G., Biron P., Meyer D., Hunter A. E., Ferrant A., Guillem G., Hentrich M., Jurado M., Fernandez P., Serrano D., Rossi G., Sureda A. Comparable survival between HIV positive and HIV negative non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell Transplantation. *Blood* 2009, 113 (23): 6011-6014 I.F.10.432/LINEA03/norm\_8.0
54. Dolcetti R., De Paoli P., Serraino D. Degree of immune suppression and risk of HIV-related Hodgkin lymphoma: time points matter. *Blood* 2009, 114 (11): 2354-2355 I.F.10.432/LINEA03/norm\_4.0
55. Edefonti V., Randi G., Decarli A., La Vecchia C., Bosetti C., Franceschi S., Dal Maso L., Ferraroni M. Clustering dietary habits and the risk of breast and ovarian cancers. *Ann Oncol* 2009, 20 (3): 581-590 I.F.04.935/LINEA02/norm\_6.0
56. Espina V., Mueller C., Edmiston K., Sciro M., Petricoin E. F., Liotta L. A. Tissue is alive: New technologies are needed to address the problems of protein biomarker pre-analytical variability. *Proteom Clin Appl* 2009, 3 (8): 874-882 I.F.01.514/LINEA01/norm\_1.0
57. Ferrari A., Dama E., Pession A., Rondelli R., Pascucci C., Locatelli F., Ferrari S., Mascarini M., Merletti F., Masera G., Arico M., Pastore G. Adolescents with cancer in Italy: Entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials. *Eur J Cancer* 2009, 45 (3): 328-334 I.F.04.475/LINEA04/norm\_6.0
58. Fiorica F., Cartei F., Carau B., Berretta S., Sparta D., Tirelli U., Santangelo A., Maugeri D., Luca S., Leotta C., Sorace R., Berretta M. Adjuvant radiotherapy on older and oldest elderly rectal cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009, 49 (1): 54-59 I.F.01.270/LINEA04/norm\_2.0
59. Fontanini A., Foti C., Potu H., Crivellato E., Maestro R., Bernardi P., DeMarchi F., Brancolini C. The isopeptidase inhibitor G5 triggers a caspase-independent necrotic death in cells resistant to apoptosis: A comparative study with the proteasome inhibitor bortezomib. *J Biol Chem* 2009, 284 (13): 8369-8381 I.F.05.520/LINEA01/norm\_6.0
60. Franceschi S., Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R. Alcohol Consumption and Survival after Breast Cancer. *Cancer Epidem Biomar* 2009, 18 (3): 1011-1012 I.F.04.770/LINEA02/norm\_3.0
61. Franchin G., Vaccher E., Politi D., Minatel E., Gobitti C., Talamini R., Spazzapan S., Savignano M. G., Trovò M. G., Barzan L. Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur Arch Oto-Rhino-L* 2009, 266 (5): 719-726 I.F.00.843/LINEA04/norm\_2.0
62. Franchin G., Minatel E., Politi D., Gobitti C., Talamini R., Vaccher E., Savignano M. G., Sulfaro S., Barzan L. Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high-risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2009, 115 (11): 2464-2471 I.F.05.238/LINEA04/norm\_6.0
63. Francisci S., Capocaccia R., Grande E., Santaquilani M., Simonetti A., Allemani C., Gatta G., Sant M., Zigon G., Bray F., Janssen-Heijnen M., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. The cure of cancer: A European perspective. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 1067-1079 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
64. Fregona D., Ronconi L., Aldinucci D. Groundbreaking gold(III) anticancer agents. *Drug Discov Today* 2009, 14 (21-22): 1075-1076 I.F.06.618/LINEA04/norm\_6.0
65. Galeone C., Pelucchi C., Dal Maso L., Negri E., Talamini R., Montella M., Ramazzotti V., Bellocco R., Franceschi

- S., La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and renal cell carcinoma risk. *Ann Oncol* 2009, 20 (11): 1881-1885 I.F.04.935/LINEA02/norm\_3.0
66. Galeone C., Pelucchi C., Dal Maso L., Negri E., Montella M., Zucchetto A., Talamini R., La Vecchia C. Allium vegetables intake and endometrial cancer risk. *Public Health Nutr* 2009, 12 (9): 1576-1579 I.F.01.858/LINEA02/norm\_4.0
  67. Garavello W., Lucenteforte E., Bosetti C., Talamini R., Levi F., Tavani A., Franceschi S., Negri E., Vecchia C. L. Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: A case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 2009, 45 (1): 85-89 I.F.02.928/LINEA02/norm\_6.0
  68. Gatta G., Zigon G., Capocaccia R., Coebergh J. W., Desandes E., Kaatsch P., Pastore G., Peris-Bonet R., Stiller C. A., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 992-1005 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
  69. Ghiorzo P., Pastorino L., Pizzichetta M. A., Bono R., Queirolo P., Talamini R., Annessi G., Bruno W., Nasti S., Gargiulo S., Battistuzzi L., Sini M. C., Palmieri G., Scarra G. B. CDKN2A and MC1R analysis in amelanotic and pigmented melanoma. *Melanoma Res* 2009, 19 (3): 142-145 I.F.02.336/LINEA04/norm\_2.0
  70. Giacalone A., Talamini R., Fratino L., Simonelli C., Bearz A., Spina M., Tirelli U. Cancer in the elderly: The caregivers' perception of senior patients' informational needs. *Arch Gerontol Geriatr* 2009, 49 (2): E121-E125 I.F.01.270/LINEA04/norm\_2.0
  71. Gianni L., Gelber S., Ravaioli A., Price K. N., Panzini I., Fantini M., Castiglione-Gertsch M., Pagani O., Simoncini E., Gelber R. D., Coates A. S., Goldhirsch A., [as member of International Breast Cancer Group (IBCSG)], Veronesi A., Crivellari D., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Second non-breast primary cancer following adjuvant therapy for early breast cancer: a report from the International Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 2009, 45 (4): 561-571 I.F.04.475/LINEA04/norm\_1.2
  72. Giobbie-Hurder A., Price K. N., Gelber R. D., [as member of Breast International Group (BIG)], Veronesi A., Crivellari D., Magri M. D., Buonadonna A., Coran F., Borsatti E., Candiani E., Massarut S., Roncadin M., Arcicasa M., Carbone A., Perin T., Gloghini A. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin Trials* 2009, 6 (3): 272-287 I.F.01.694/LINEA04/norm\_0.4
  73. Gloghini A., Canal B., Dal Maso L., Carbone A. Multiple gene expression analyses in human lymphoid tissues by taqman low-density array using amplified rna isolated from paraffin-embedded samples. *Diagn Mol Pathol* 2009, 18 (3): 156-164 I.F.01.770/LINEA03/norm\_2.0
  74. Grant C.S., Ingle J. N., Suman V. J., Dumesic D. A., Wickerham D. L., Gelber R. D., Flynn P. J., Weir L. M., Intra M., Jones W. O., Perez E. A., Hartmann L. C., [as member of International Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Crivellari D. Menstrual cycle and surgical treatment of breast cancer: findings from the NCCTG N9431 study. *J Clin Oncol* 2009, 27 (22): 3620-3626 I.F.17.175/LINEA04/norm\_3.0
  75. Gratwohl A., Baldomero H., Schwendener A., Rocha V., Apperley J., Frauendorfer K., Niederwieser D., [as member of Transplant Centre], Michieli M., Rupolo M., Mazzucato M., Lollo F. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transpl* 2009, 43 (4): 275-291 I.F.03.400/LINEA03/norm\_4.0
  76. Grosse Y., Baan R., Straif K., Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Galichet L., Cogliano V., [as member of WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group], Serraino D. A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol* 2009, 10 (1): 13-14 I.F.13.283/LINEA01/norm\_2.0
  77. Hashibe M., Brennan P., Chuang S. C., Boccia S., Castellsague X., Chen C., Curado M. P., Dal Maso L., Daudt A. W., Fabianova E., Fernandez L., Wunsch-Filho V., Franceschi S., Hayes R. B., Herrero R., Kelsey K., Koifman S., La Vecchia C., Lazarus P., Levi F., Lence J. J., Mates D., Matos E., Menezes A., McClean M. D., Muscat J., Eluf-Neto J., Olshan A. F., Purdue M., Rudnai P., Schwartz S. M., Smith E., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Wei Q., Winn D. M., Shangina O., Pilarska A., Zhang Z. F., Ferro G., Berthiller J., Boffetta P. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidem Biomar* 2009, 18 (2): 541-550 I.F.04.770/LINEA02/norm\_6.0
  78. Heutte N., Flechtner H. H., Mounier N., Mellink W. A. M., Meerwaldt J. H., Eghbali H., van't Veer M. B., Noordijk E. M., Kluin-Nelemans J. C., Lampka E., Thomas J., Lugtenburg P. J., Viterbo L., Carde P., Hagenbeek A., van der Maazen R. W., Smit W. G. J. M., Brice P., Marwijk Kooy M., Baars J. W., Poortmans P., Tirelli U., Leeksa O. C., Tomsic R., Feugier P., Salles G., Gabarre J., Kersten M. J., Van den Neste E., Creemers G. J., Gaillard I., Meijnders P., Tertian G., Reman O., Muller H. P., Troncy J., Blanc M., Schroyens W., Voogt P. J., Wijermans P., Rieux C., Ferme C., Henry-Amar M. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma:



- 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009, 10 (12): 1160-1170 I.F.13.283/LINEA03/norm\_10.0
79. Kerner J.F., Cazap E., Yach D., Pierotti M. A., Daidone M. G., de Blasio P., Geary P., Schacter B., Sant M., Habbema J. D. F., Sankaranarayanan R., Sutcliffe C., Sutcliffe S., Kaijage J. K., Scanlan P. A., Gibson S., Mes-Masson A. M., Sawyer M., Shepherd L., Watson P., Zanke B., Small I. A., Olmedo D. B., Breitenbach M. D., Santini L. A., Maltoni L. A., Ramalho D., Ferreira C. G., Sharp L., Cotton S., Cruickshank M., Smart L., Harrild K., Waugh N., Little J., Seth R., Neal K., Duncan I., Ioka A., Ito Y., Sato N., Tsukuma H., Li J., Zhang B. N., Fan J. H., Qiao Y. L., Zhong H. Y., Curado M. P., Pontes T. J. S., Peacock S., Van Der Hoek K., Hoch J., Musa Z., Weir H. K., Friedman C., German R., Sharp L., Ceilleachair A. O., Comber H., Tilson L., Walsh C., Usher C., Barry M., Chilcott J., Tappenden P., Whyte S., Staines A., Greenberg A., Fairclough L., Roberts W., Masterson Tavares Pereira Ferrera D., Fonseca E. R., Casado L., McBride M. L., Goddard K., Lorenzi M., Spinelli J. J., Broemeling A. M., Glickman V., Pritchard S., Siegel L., Rogers P. C., Sheps S., Annunziata M. A., Giovannini L., Bianchet K., Muzzatti B., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U., Sisimayi C. N., Sarwal K., Torrance H., Bailly P., Amati C., Di Salvo F., Frazzinger C., Sanz N., Micheli A. Comprehensive cancer control-research & development: Knowing what we do and doing what we know. *Tumori* 2009, 95 (5): 610-622 I.F.00.791/LINEA04/norm\_1.0
  80. Lagiou P., Georgila C., Minaki P., Ahrens W., Pohlabein H., Benhamou S., Bouchardy C., Slamova A., Schejbalova M., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Agudo A., Castellsague X., Macfarlane T. V., Macfarlane G. J., Talamini R., Barzan L., Canova C., Simonato L., Lowry R., Conway D. I., McKinney P. A., Znaor A., McCartan B. E., Healy C., Nelis M., Metspalu A., Marron M., Hashibe M., Brennan P. J. Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe: the ARCAGE project: study samples and data collection. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18 (1): 76-84 I.F.01.865/LINEA02/norm\_2.0
  81. Lagiou P., Talamini R., Samoli E., Lagiou A., Ahrens W., Pohlabein H., Benhamou S., Bouchardy C., Slamova A., Schejbalova M., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Agudo A., Castellsague X., Macfarlane T. V., Macfarlane G. J., Biggs A. M., Barzan L., Canova C., Simonato L., Lowry R. J., Conway D. I., McKinney P. A., Znaor A., McCartan B. E., Healy C. M., Marron M., Hashibe M., Brennan P. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 2009, 124 (11): 2671-2676 I.F.04.734/LINEA02/norm\_6.0
  82. Lestuzzi C., Lafaras C., Bearz A., Gralec R., Viel E., Buonadonna A., Bischiniotis T. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? *Brit J Cancer* 2009, 101 (4): 734-735 I.F.04.637/LINEA04/norm\_3.0
  83. Li M., Lee K. F., Lu Y., Clarke I., Shih D., Eberhart C., Collins V. P., Van Meter T., Picard D., Zhou L., Boutros P. C., Modena P., Liang M. L., Scherer S. W., Bouffet E., Rutka J. T., Pomeroy S. L., Lau C. C., Taylor M. D., Gajjar A., Dirks P. B., Hawkins C. E., Huang A. Frequent amplification of a chr19q13.41 microRNA polycistron in aggressive primitive neuroectodermal brain tumors. *Cancer Cell* 2009, 16 (6): 533-546 I.F.24.962/LINEA04/norm\_15.0
  84. Libra M., Scalisi A., Vella N., Clementi S., Sorio R., Stivala F., Spandidos D. A., Mazzarino C. Uterine cervical carcinoma: Role of matrix metalloproteinases (Review). *Int J Oncol* 2009, 34 (4): 897-903 I.F.02.234/LINEA04/norm\_2.0
  85. Lipworth L., Rossi M., McLaughlin J. K., Negri E., Talamini R., Levi F., Franceschi S., La Vecchia C. Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Ann Oncol* 2009, 20 (9): 1576-1581 I.F.04.935/LINEA02/norm\_6.0
  86. Lipworth L., Bender T. J., Rossi M., Bosetti C., Negri E., Talamini R., Giacosa A., Franceschi S., McLaughlin J. K., La Vecchia C. Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: a case-control study in Italy. *Nutr Cancer* 2009, 61 (1): 70-75 I.F.02.627/LINEA02/norm\_2.0
  87. Lorenzon D., Perin T., Bulian P., De Re V., Caggiari L., Michieli M., Manuele R., Spina M., Gattei V., Fasan M., Tirelli U., Canzonieri V. Human immunodeficiency virus-associated precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma: report of a case and review of the literature. *Hum Pathol* 2009, 40 (7): 1045-1049 I.F.03.322/LINEA03/norm\_6.0
  88. Lubin J.H., Purdue M., Kelsey K., Zhang Z. F., Winn D., Wei Q., Talamini R., Szeszenia-Dabrowska N., Sturgis E. M., Smith E., Shangina O., Schwartz S. M., Rudnai P., Neto J. E., Muscat J., Morgenstern H., Menezes A., Matos E., Mates I. N., Lissowska J., Levi F., Lazarus P., La Vecchia C., Koifman S., Herrero R., Franceschi S., Wunsch-Filho V., Fernandez L., Fabianova E., Daudt A. W., Dal Maso L., Curado M. P., Chen C., Castellsague X., Brennan P., Boffetta P., Hashibe M., Hayes R. B. Total Exposure and Exposure Rate Effects for Alcohol and Smoking and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2009, 170 (8): 937-947 I.F.05.454/LINEA02/norm\_6.0
  89. Lucenteforte E., Talamini R., Montella M., Dal Maso L., Pelucchi C., Franceschi S., La Vecchia C., Negri E. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18 (2): 95-99 I.F.01.865/LINEA02/norm\_2.0
  90. Luciani S., Vardy L., Paci E., Adewole I., Sasco A., Calvacante T., Cannon G., Franco E., Limache-Garcia A., Quesquen-Puente M., Gomes F. S., Couto S. G., Dos Santos C. F., Botelho I. Z., Petermann A. P. M., Wittet S., Ivanov L., Mirkova E., Giordano L., Montanari G., Arnaud S., Segnan N., Granero M., Sahinovic V., Stanic B., Avdukic S., Bryant H., Anderson C., Mai V., Fekete S., Zucchetto A., Serraino D., Clagnan E., Zanier L., Franzo A., Forgiarini O., De Santis E., Angelin T., De Dottori M., Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Pourhoseingholi

- M. A., Habibi M., Pourhoseingholi A., Zali M. R., Allemanni C., Minicozzi P., Sant M., Morino G., Wilkes A. N., Cavanaugh B., Goldberg B. B., Palazzo J., Casado L., Thuler L. C. S., Colombo V. L. S., Regunathan V. P., Sutcliffe S. B., Sarwal K., Torrance H., Sutcliffe C. G., Baili P., Amati C., Di Salvo F., Frazzlingaro C., Sanz N., Micheli A. Cancer prevention and population-based screening. *Tumori* 2009, 95 (5): 597-609 I.F.00.791/LINEA02/norm\_1.0
91. Malaguarnera M., Cristaldi E., Cammalleri L., Colonna V., Lipari H., Capici A., Cavallaro A., Berretta M., Alessandria I., Luca S., Motta M. Elevated chromogranin A (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. *Arch Gerontol Geriat* 2009, 48 (2): 213-217 I.F.01.270/LINEA04/norm\_1.0
  92. Mammano E., Belluco C., Bonafe M., Olivieri F., Mugianesi E., Barbi C., Mishto M., Cosci M., Franceschi C., Lise M., Nitti D. Association of p53 polymorphisms and colorectal cancer: Modulation of risk and progression. *Ejso-Eur J Surg Onc* 2009, 35 (4): 415-419 I.F.02.419/LINEA04/norm\_6.0
  93. Martellotta F., Berretta M., Vaccher E., Schioppa O., Zanet E., Tirelli U. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: State of the Art and Therapeutic Strategies. *Curr HIV Res* 2009, 7 (6): 634-638 I.F.02.495/LINEA05/norm\_2.0
  94. Mazzaro C., De Re V., Spina M., Dal Maso L., Festini G., Comar C., Tirelli U., Pozzato G. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV-positive indolent non-Hodgkin lymphomas. *Brit J Haematol* 2009, 145 (2): 255-257 I.F.04.478/LINEA05/norm\_3.0
  95. Mazzucato M., Cozzi M. R., Battiston M., Jandrot-Perrus M., Mongiat M., Marchese P., Kunicki T. J., Ruggeri Z. M., De Marco L. Distinct spatio-temporal Ca<sup>2+</sup> signaling elicited by integrin  $\{\alpha\}2\{\beta\}1$  and glycoprotein VI under flow. *Blood* 2009, 114 (13): 2793-2801 I.F.10.432/LINEA04/norm\_8.0
  96. Micheli A., Ciampichini R., Oberaigner W., Ciccolallo L., De Vries E., Izarzugaza I., Zambon P., Gatta G., De Angeli S., [as member of the EUROCARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. The advantage of women in cancer survival: An analysis of EUROCARE-4 data. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 1017-1027 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
  97. Miolo G., Baldo P., Bidoli E., Lombardi D., Scalone S., Sorio R., Veronesi A. Incidence of palmar-plantar erythrodysesthesia in pretreated and untreated patients receiving pegylated liposomal doxorubicin. *Tumori* 2009, 95 (6): 687-690 I.F.00.791/LINEA04/norm\_1.0
  98. Miolo G., Canzonieri V., De Giacomi C., Della Puppa L., Dolcetti R., Lombardi D., Perin T., Scalone S., Veronesi A., Viel A. Selecting for BRCA1 testing using a combination of homogeneous selection criteria and immunohistochemical characteristics of breast cancers. *BMC Cancer* 2009, 9 (-): 360-371 I.F.03.087/LINEA04/norm\_4.0
  99. Mocroft A., Sterne J. A., Egger M., May M., Grabar S., Furrer H., Sabin C., Fatkenheuer G., Justice A., Reiss P., d'Arminio M. A., Gill J., Hogg R., Bonnet F., Kitahata M., Staszewski S., Casabona J., Harris R., Saag M., [as member of ICONA Foundation Study Group], Tirelli U., Martellotta F. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48 (8): 1138-1151 I.F.08.266/LINEA05/norm\_1.6
  100. Monini P., Sgadari C., Grosso M. G., Bellino S., Di Biagio A., Toschi E., Bacigalupo I., Sabbatucci M., Cencioni G., Salvi E., Leone P., Ensoli B., [as member of the Concerted Action on Kaposi's Sarcoma], Tirelli U., Simonelli C., Martellotta F. Clinical course of classic Kaposi's sarcoma in HIV-negative patients treated with the HIV protease inhibitor Indinavir. *AIDS* 2009, 23 (4): 534-538 I.F.05.460/LINEA03/norm\_1.2
  101. Montella M., Tramacere I., Tavani A., Gallus S., Crispo A., Talamini R., Dal Maso L., Ramazzotti V., Galeone C., Franceschi S., La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea intake, and risk of renal cell cancer. *Nutr Cancer* 2009, 61 (1): 76-80 I.F.02.627/LINEA02/norm\_2.0
  102. Morsica G., Bagaglio S., Cicconi P., Capobianchi M. R., Pellizzer G., Caramello P., Orani A., Moiola C., Rizzardini G., Uberti-Foppa C., Puoti M., Monforte A. D., [as member of ICONA Foundation Study Group], Tirelli U., Martellotta F. Viral interference between hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients. *JAIDS-J Acq Imm Def* 2009, 51 (5): 574-581 I.F.04.570/LINEA05/norm\_1.2
  103. Mouridsen H., Giobbie-Hurder A., Goldhirsch A., Thurlimann B., Paridaens R., Smith I., Mauriac L., Forbes J. F., Price K. N., Regan M. M., Gelber R. D., Coates A. S., [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., Ghoghini A. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *New Engl J Med* 2009, 361 (8): 766-776 I.F.50.017/LINEA04/norm\_3.0
  104. Negri E., Boffetta P., Berthiller J., Castellsague X., Curado M. P., Dal Maso L., Daudt A. W., Fabianova E., Fernandez L., Wunsch-Filho V., Franceschi S., Hayes R. B., Herrero R., Koifman S., Lazarus P., Lence J. J., Levi F., Mates D., Matos E., Menezes A., Muscat J., Eluf-Neto J., Olshan A. F., Rudnai P., Shangina O., Sturgis E. M., Szeszenia-Dabrowska N., Talamini R., Wei Q., Winn D. M., Zaridze D., Lissowska J., Zhang Z. F., Ferro G., Brennan P., La Vecchia C., Hashibe M. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Int J Cancer* 2009, 124 (2): 394-401 I.F.04.734/LINEA02/norm\_6.0
  105. Nole F., Crivellari D., Mattioli R., Pinotti G., Foa P., Verri E., Fougeray R., Brandely M., Goldhirsch A. Phase II



- study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemoth Pharm* 2009, 64 (4): 673-680 I.F.02.740/LINEA04/norm\_4.0
106. Osorio A., Milne R. L., Pita G., Peterlongo P., Heikkinen T., Simard J., Chenevix-Trench G., Spurdle A. B., Beesley J., Chen X., Healey S., Neuhausen S. L., Ding Y. C., Couch F. J., Wang X., Lindor N., Manoukian S., Barile M., Viel A., Tizzoni L., Szabo C. I., Foretova L., Zikan M., Claes K., Greene M. H., Mai P., Rennert G., Lejbkowitz F., Barnett-Griness O., Andrulis I. L., Ozcelik H., Weerasooriya N., Gerdes A. M., Thomassen M., Cruger D. G., Caligo M. A., Friedman E., Kaufman B., Laitman Y., Cohen S., Kontorovich T., Gershoni-Baruch R., Dagan E., Jernstrom H., Askmal M. S., Arver B., Malmer B., Domchek S. M., Nathanson K. L., Brunet J., Ramon Y. C., Yannoukakos D., Hamann U., Hogervorst F. B. L., Verhoef S., Garcia E. G., Wijnen J. T., van den Ouweland A., Easton D. F., Peock S., Cook M., Oliver C. T., Frost D., Luccarini C., Evans D. G., Lalloo F., Eeles R., Pichert G., Cook J., Hodgson S., Morrison P. J., Douglas F., Godwin A. K., Sinilnikova O. M., Barjhoux L., Stoppa-Lyonnet D., Moncoutier V., Giraud S., Cassini C., Olivier-Faivre L., Revillion F., Peyrat J. P., Muller D., Fricker J. P., Lynch H. T., John E. M., Buys S., Daly M., Hopper J. L., Terry M. B., Miron A., Yassin Y., Goldgar D., Singer C. F., Gschwantler-Kaulich D., Pfeiler G., Spiess A. C., Hansen T. V. O., Johannsson O. T., Kirchhoff T., Offit K., Kosarin K., Piedmonte M., Rodriguez G. C., Wakeley K., Boggess J. F., Basil J., Schwartz P. E., Blank S. V., Toland A. E., Montagna M., Casella C., Imyanitov E. N., Allavena A., Schmutzler R. K., Versmold B., Engel C., Meindl A., Ditsch N., Arnold N., Niederacher D., Deissler H., Fiebig B., Varon-Mateeva R., Schaefer D., Froster U. G., Caldes T., de la Hoya M., McGuffog L., Antoniou A. C., Nevanlinna H., Radice P., Benitez J. Evaluation of a candidate breast cancer associated SNP in ERCC4 as a risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/BRCA2 (CIMBA). *Brit J Cancer* 2009, 101 (12): 2048-2054 I.F.04.846/LINEA02/norm\_6.0
  107. Pagani O., Gelber S., Simoncini E., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Gelber R. D., Holmberg S. B., Crivellari D., Collins J., Lindtner J., Thurlimann B., Fey M. F., Murray E., Forbes J. F., Coates A. S., Goldhirsch A., [as collaborators of Breast Cancer Study Group], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Is adjuvant chemotherapy of benefit for postmenopausal women who receive endocrine treatment for highly endocrine-responsive, node-positive breast cancer? *International Breast Cancer Study Group Trials VII and 12-93. Breast Cancer Res Tr* 2009, 116 (3): 491-500 I.F.05.684/LINEA04/norm\_6.0
  108. Paradiso A., Mangia A., Orlando C., Verderio P., Belfiglio M., Marchetti A., Bertario L., Chiappetta G., Gion M., Tonini G. P., Podo F., Vocaturo A., Silvestrini R., Romani M., Belloni E., Cavallo D., Ulivi P., Tommasi S., Steffan A., Russo A., Alessio M., Calistri D., Zancan M., Parrela P., Broggin M., Giuseppe A., Buttitta F., Finocchiaro G., Mazzocco K., Veronesi G., Landuzzi L., Benevolo M., Mariani L., De Marco F., Venuti A., Giannelli G., Quaranta M., Trojano V. The Integrated Oncology Program of the Italian Ministry of Health. Analytical and clinical validation of new biomarkers for early diagnosis: network, resources, methodology, quality control, and data analysis. *Int J Biol Markers* 2009, 24 (3): 119-129 I.F.01.265/LINEA01/norm\_1.0
  109. Pasini E., Caggiari L., Maso L. D., Martorelli D., Guidoboni M., Vaccher E., Barzan L., Franchin G., Gloghini A., De R., V, Sacchi N., Serraino D., Carbone A., Rosato A., Dolcetti R. Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma from a nonendemic area: Protective role of HLA allele products presenting conserved EBV epitopes. *Int J Cancer* 2009, 125 (6): 1358-1364 I.F.04.734/LINEA05/norm\_6.0
  110. Passalacqua R., Caminiti C., Campione F., Diodati F., Todeschini R., Bisagni G., Labianca R., Chiesa M. D., Bracci R., Aragona M., Artioli F., Cavanna L., Masina A., De Falco F., Marzocchini B., Iacono C., Contu A., Di Costanzo F., Bertetto O., Annunziata M. A. Prospective, Multicenter, Randomized Trial of a New Organizational Modality for Providing Information and Support to Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2009, 27 (11): 1794-1799 I.F.17.175/LINEA04/norm\_15.0
  111. Pastrello C., Fornasarig M., Pin E., Berto E., Pivetta B., Viel A. Somatic mosaicism in a patient with Lynch syndrome. *Am J Med Genet A* 2009, 149A (2): 212-215 I.F.02.555/LINEA01/norm\_4.0
  112. Pierobon M., Calvert V., Belluco C., Garaci E., Deng J., Lise M., Nitti D., Mammano E., De Marchi F., Liotta L., Petricoin E. Multiplexed Cell Signaling Analysis of Metastatic and Nonmetastatic Colorectal Cancer Reveals COX2-EGFR Signaling Activation as a Potential Prognostic Pathway Biomarker. *Clin Colorectal Canc* 2009, 8 (2): 110-117 I.F.02.724/LINEA04/norm\_4.0
  113. Pignata S., Scambia G., Savarese A., Breda E., Sorio R., Pisano C., Lorusso D., Cognetti F., Vernaglia Lombardi A., Gebbia V., Scollo P., Morabito A., Signoriello G., Perrone F. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology-Basel* 2009, 76 (1): 49-54 I.F.01.336/LINEA04/norm\_1.0
  114. Pignata S., Ferrandina G., Scarfone G., Scollo P., Odicino F., Cormio G., Katsaros D., Frigerio L., Mereu L., Ghezzi F., Manzione L., Lauria R., Breda E., Alletti D. G., Ballardini M., Vernaglia A., Sorio R., Tumolo S., Musso P., Magni G., Pisano C., Morabito A. Poor outcome of elderly patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: results from the SOCRATES retrospective study. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009, 71 (3): 233-241 I.F.04.589/LINEA04/norm\_6.0

115. Pisano C., Morabito A., Sorio R., Breda E., Lauria R., Gebbia V., Scaltriti L., Scalone S., Zagonel V., Greggi S., Beneduce G., Losito S., Gallo C., Di Maio M., Forestieri V., Pignata S. A phase II study of capecitabine in the treatment of ovarian cancer resistant or refractory to platinum therapy: a multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-6) trial. *Cancer Chemoth Pharm* 2009, 64 (5): 1021-1027 I.F.02.740/LINEA04/norm\_4.0
116. Piselli P., Busnach G., Citterio F., Frigerio M., Arbustini E., Burra P., Pinna A. D., Bresadola V., Ettore G. M., Baccarani U., Buda A., Lauro A., Zanus G., Cimaglia C., Spagnoletti G., Lenardon A., Agozzino M., Gambato M., Zanfi C., Miglioresi L., Di Gioia P., Mei L., Ippolito G., Serraino D. Risk of kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4767 recipients in Italy, 1970-2006. *Transpl P* 2009, 41 (4): 1227-1230 I.F.01.055/LINEA02/norm\_2.0
117. Pizzichetta M.A., Canzonieri V., Massone C., Soyer H. P. Clinical and dermoscopic features of porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol* 2009, 145 (1): 91-92 I.F.03.402/LINEA04/norm\_3.0
118. Podlekareva D.N., Mocroft A., Post F. A., Riekstina V., Miro J. M., Furrer H., Bruyand M., Panteleev A. M., Rakhmanova A. G., Girardi E., Losso M. H., Toibaro J. J., Cayla J., Miller R. F., Obel N., Skrahina A., Chentsova N., Lundgren J. D., Kirk O., [as members of the HIV/TB Study Writing Group], Martellotta F., Tirelli U. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. *AIDS* 2009, 23 (18): 2485-2495 I.F.05.460/LINEA05/norm\_1.2
119. Polesel J., Serraino D., Zucchetto A., Lucenteforte E., Dal Maso L., Levi F., Negri E., Montella M., Franceschi S., Talamini R., La Vecchia C. Cigarette smoking and endometrial cancer risk: the modifying effect of obesity. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18 (6): 476-481 I.F.01.865/LINEA02/norm\_2.0
120. Polesel J., Zucchetto A., Montella M., Dal Maso L., Crispo A., La Vecchia C., Serraino D., Franceschi S., Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009, 20 (2): 353-357 I.F.04.935/LINEA02/norm\_6.0
121. Ponzoni M., Dolcetti R., Doglioni C., Ferreri A. J. M. Bugs and marginal zone lymphoma of the ocular adnexae: is the future already here? *Blood* 2009, 114 (16): 3499-3500 I.F.10.432/LINEA05/norm\_4.0
122. Puppa G., Ueno H., Kayahara M., Capelli P., Canzonieri V., Colombari R., Maisonneuve P., Pelosi G. Tumor deposits are encountered in advanced colorectal cancer and other adenocarcinomas: an expanded classification with implications for colorectal cancer staging system including a unifying concept of in-transit metastases. *Modern Pathol* 2009, 22 (3): 410-415 I.F.04.678/LINEA04/norm\_6.0
123. Purdue M.P., Hashibe M., Berthiller J., La Vecchia C., Dal Maso L., Herrero R., Franceschi S., Castellsague X., Wei Q., Sturgis E. M., Morgenstern H., Zhang Z. F., Levi F., Talamini R., Smith E., Muscat J., Lazarus P., Schwartz S. M., Chen C., Neto J. E., Wunsch-Filho V., Zaridze D., Koifman S., Curado M. P., Benhamou S., Matos E., Szeszenia-Dabrowska N., Olshan A. F., Lence J., Menezes A., Daudt A. W., Mates I. N., Pilarska A., Fabianova E., Rudnai P., Winn D., Ferro G., Brennan P., Boffetta P., Hayes R. B. Type of Alcoholic Beverage and Risk of Head and Neck Cancer--A Pooled Analysis Within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 2009, 169 (2): 132-142 I.F.05.454/LINEA02/norm\_6.0
124. Quaglia A., Tavilla A., Shack L., Brenner H., Janssen-Heijnen M., Allemani C., Colonna M., Grande E., Grosclaude P., Vercelli M., [as member of the EUROCARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 1006-1016 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
125. Rabaglio M., Sun Z., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Hawle H., Thurlimann B., Mouridsen H., Campone M., Forbes J. F., Paridaens R. J., Colleoni M., Pienkowski T., Nogaret J. M., Lang I., Smith I., Gelber R. D., Goldhirsch A., Coates A. S., [as member 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., Ghoghini A. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009, 20 (9): 1489-1498 I.F.04.935/LINEA04/norm\_1.2
126. Re A., Michieli M., Casari S., Allione B., Cattaneo C., Rupolo M., Spina M., Manuele R., Vaccher E., Mazzucato M., Abbruzzese L., Ferremi P., Carosi G., Tirelli U., Rossi G. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long term results of the GICAT study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009, 114 (7): 1306-1313 I.F.10.432/LINEA03/norm\_8.0
127. Regge D., Laudi C., Galatola G., Della Monica P., Bonelli L., Angelelli G., Asnaghi R., Barbaro B., Bartolozzi C., Bielen D., Boni L., Borghi C., Bruzzi P., Cassinis M. C., Galia M., Gallo T. M., Grasso A., Hassan C., Laghi A., Martina M. C., Neri E., Senore C., Simonetti G., Venturini S., Gandini G., [as additional contributions], Morassut S., Balestreri L., Cannizzaro R., Fornasari M. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA-J Am Med Assoc* 2009, 301 (23): 2453-2461 I.F.31.718/LINEA04/norm\_3.0
128. Ridolfi L., Fiorentini G., Guida M., Michiara M., Freschi A., Aitini E., Ballardini M., Bichisao E., Ridolfi R. Multicentre, open, noncomparative Phase II trial to evaluate the efficacy and tolerability of fotemustine, cisplatin,

- alpha-interferon and interleukin-2 in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2009, 19 (2): 100-105 I.F.02.336/LINEA04/norm\_2.0
129. Rizzardi C., Perin T., Schneider M., Rossi D., Brollo A., Melato M., Canzonieri V. Carcinoma of the uterine cervix with squamous and sebaceous differentiation. *Int J Gynecol Pathol* 2009, 28 (3): 292-295 I.F.01.766/LINEA04/norm\_4.
  130. Rossi D., Spina V., Cerri M., Rasi S., Deambrogi C., De Paoli L., Laurenti L., Maffei R., Forconi F., Bertoni F., Zucca E., Agostinelli C., Cabras A., Lucioni M., Martini M., Magni M., Deaglio S., Ladetto M., Nomdedeu J. F., Besson C., Ramponi A., Canzonieri V., Paulli M., Marasca R., Larocca L. M., Carbone A., Pileri S. A., Gattei V., Gaidano G. Stereotyped B-Cell Receptor Is an Independent Risk Factor of Chronic Lymphocytic Leukemia Transformation to Richter Syndrome. *Clin Cancer Res* 2009, 15 (13): 4415-4422 I.F.06.488/LINEA03/norm\_6.0
  131. Rossi D., Cerri M., Deambrogi C., Sozzi E., Cresta S., Rasi S., De Paoli L., Spina V., Gattei V., Capello D., Forconi F., Lauria F., Gaidano G. The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Independent of Del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009, 15 (3): 995-1004 I.F.06.488/LINEA03/norm\_6.0
  132. Rossi D., Sozzi E., Puma A., De Paoli L., Rasi S., Spina V., Gozzetti A., Tassi M., Cencini E., Raspadori D., Pinto V., Bertoni F., Gattei V., Lauria F., Gaidano G., Forconi F. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Brit J Haematol* 2009, 146 (1): 64-75 I.F.04.478/LINEA03/norm\_6.0
  133. Rossi M., McLaughlin J. K., Lagiou P., Bosetti C., Talamini R., Lipworth L., Giacosa A., Montella M., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2009, 20 (2): 374-378 I.F.04.935/LINEA02/norm\_6.0
  134. Rossi M., Lipworth L., Dal Maso L., Talamini R., Montella M., Polesel J., McLaughlin J. K., Parpinel M., Franceschi S., Lagiou P., La Vecchia C. Dietary glyceemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 2009, 20 (10): 1736-1740 I.F.04.935/LINEA05/norm\_6.0
  135. Rosso S., De Angelis R., Ciccolallo L., Carrani E., Soerjomataram I., Grande E., Zigon G., Brenner H., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 1080-1094 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
  136. Russo A., Sala P., Alberici P., Gazzoli I., Radice P., Montefusco C., Torrini M., Mareni C., Fornasari M., Santarosa M., Viel A., Benatti P., Pedroni M., Ponz De Leon M., Lucci-Cordisco E., Genuardi M., Messerini L., Stigliano V., Cama A., Curia M. C., de Lellis L., Signoroni S., Pierotti M., Bertario L. Prognostic relevance of MLH1 and MSH2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Tumori* 2009, 95 (-): 731-738 I.F.00.791/LINEA01/norm\_1.0
  137. Sant M., Allemani C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 931-991 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
  138. Santarosa M., Del Col L., Tonin E., Caragnano A., Viel A., Maestro R. Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1-defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers. *Mol Cancer Ther* 2009, 8 (4): 844-854 I.F.05.003/LINEA01/norm\_6.0
  139. Scandurra M., Rossi D., Deambrogi C., Rancoita P. M., Chigrinova E., Mian M., Cerri M., Rasi S., Sozzi E., Forconi F., Ponzoni M., Moreno S. M., Piris M. A., Inghirami G., Zucca E., Gattei V., Rinaldi A., Kwee I., Gaidano G., Bertoni F. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2009, Epub (ahead): of print-- I.F.02.333/LINEA03/norm\_2.0
  140. Scognamiglio P., Girardi E., Fusco M., Piselli P., Russo S. S., Maione C., Pisanti F. A., Serraino D., Collaborating Study Group. Lack of implementation of Hepatitis B Virus (HBV) vaccination policy in household contacts of HBV carriers in Italy. *BMC Infect Dis* 2009, 9 (1): 86-- I.F.02.536/LINEA05/norm\_4.0
  141. Secchiero P., Melloni E., di Iasio M. G., Tiribelli M., Rimondi E., Corallini F., Gattei V., Zauli G. Nutlin-3 up-regulates the expression of Notch1 in both myeloid and lymphoid leukemic cells, as part of a negative feedback antiapoptotic mechanism. *Blood* 2009, 113 (18): 4300-4308 I.F.10.432/LINEA03/norm\_8.0
  142. Serraino D. Uncontrolled HIV RNA, Immunodeficiency, and Malignancy: Implications for Cancer Control. *Clin Infect Dis* 2009, 49 (7): 1117-1118 I.F.08.266/LINEA02/norm\_8.0
  143. Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A., Zucchetto A., Bruzzone S., Camoni L., Suligoi B. On changes in cancer mortality among HIV-infected patients: is there an excess risk of death from pancreatic cancer? *Clin Infect Dis* 2009, 49 (3): 481-482 I.F.08.266/LINEA02/norm\_4.0
  144. Serraino D., Zucchetto A., Suligoi B., Bruzzone S., Camoni L., Boros S., De Paoli A., Dal Maso L., Franceschi S., Rezza G. Survival after AIDS diagnosis in Italy, 1999-2006: a population-based study. *JAIDS-J Acq Imm Def* 2009, 52 (1): 99-105 I.F.04.570/LINEA02/norm\_6.0
  145. Simonelli C., Tedeschi R., Gloghini A., Talamini R., Bortolin M. T., Berretta M., Spina M., Morassut S., Vaccher E., De Paoli P., Carbone A., Tirelli U. Plasma HHV-8 viral load in HHV-8-related lymphoproliferative disorders

- associated with HIV infection. *J Med Virol* 2009, 81 (5): 888-896 I.F.02.576/LINEA05/norm\_4.0
146. Simula M.P., Cannizzaro R., Marin M. D., Pavan A., Toffoli G., Canzonieri V., De Re V. Two-dimensional gel proteome reference map of human small intestine. *Proteome Sci* 2009, 7 (-): 10-- I.F.02.537/LINEA04/norm\_4.0
  147. Simula M.P., Marin M. D., Caggiari L., De Re V., Cannizzaro R., Canzonieri V. Comment re: Ran-GTP Control of Tumor Cell Mitosis. *Cancer Res* 2009, 69 (3): 1240-- I.F.07.514/LINEA04/norm\_4.0
  148. Tahara H., Sato M., Thurin M., Wang E., Butterfield L. H., Disis M. L., Fox B. A., Lee P. P., Khleif S. N., Wigginton J. M., Ambs S., Akutsu Y., Chaussabel D., Doki Y., Eremin O., Fridman W. H., Hirohashi Y., Imai K., Jacobson J., Jinushi M., Kanamoto A., Kashani-Sabet M., Kato K., Kawakami Y., Kirkwood J. M., Kleen T. O., Lehmann P. V., Liotta L., Lotze M. T., Maio M., Malyguine A., Masucci G., Matsubara H., Mayrand-Chung S., Nakamura K., Nishikawa H., Palucka A. K., Petricoin E. F., Pos Z., Ribas A., Rivoltini L., Sato N., Shiku H., Slingluff C. L., Streicher H., Stroncek D. F., Takeuchi H., Toyota M., Wada H., Wu X. F., Wulfkuhle J., Yaguchi T., Zeskind B., Zhao Y. D., Zocca M. B., Marincola F. M. Emerging concepts in biomarker discovery; The US-Japan workshop on immunological molecular markers in oncology. *J Transl Med* 2009, 7 (45): --- I.F.02.917/LINEA01/norm\_2.0
  149. Taioli E., Garza M. A., Ahn Y. O., Bishop D. T., Bost J., Budai B., Chen K., Gemignani F., Keku T., Lima C. S. P., Le Marchand L., Matsuo K., Moreno V., Plaschke J., Pufulete M., Thomas S. B., Toffoli G., Wolf C. R., Moore C. G., Little J. Meta-and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and colorectal cancer: A HuGE-GSEC Review. *Am J Epidemiol* 2009, 170 (10): 1207-1221 I.F.05.454/LINEA04/norm\_3.0
  150. Tavani A., Bravi F., Dal Maso L., Zucchetto A., Bosetti C., Pelucchi C., Montella M., Franceschi S., La Vecchia C. Physical activity and risk of endometrial cancer: an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18 (4): 303-306 I.F.01.865/LINEA02/norm\_2.0
  151. Tedeschi R., Luostarinen T., Marus A., Bzhalava D., Ogmundsdottir H. M., Dillner J., De Paoli P., Surcel H. M., Pukkala E., Lehtinen M., Lehtinen T. No Risk of Maternal EBV Infection for Childhood Leukemia. *Cancer Epidem Biomar* 2009, 18 (10): 2790-2792 I.F.04.770/LINEA05/norm\_6.0
  152. Thurlimann B., Price K. N., Gelber R. D., Holmberg S. B., Crivellari D., Colleoni M., Collins J., Forbes J. F., Castiglione-Gertsch M., Coates A. S., Goldhirsch A., [as member of International Breast Cancer Group (IBCSG)], Veronesi A., Monfardini S., Galligioni E., Magri M. D., Buonadonna A., Massarut S., Rossi C., Candiani E., Carbone A., Volpe R., Roncadin M., Arcicasa M., Coran F., Morassut S. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast Cancer Res Tr* 2009, 113 (1): 137-144 I.F.05.684/LINEA04/norm\_6.0
  153. Tirelli U., Bearz A. Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective. *Ann Oncol* 2009, 20 (8): 1445-- I.F.04.935/LINEA04/norm\_3.0
  154. Tiseo M., Gridelli C., Cascinu S., Crino L., Piantedosi F. V., Grossi F., Brandes A. A., Labianca R., Siena S., Amoroso D., Belvedere O., Valentino B., Bearz A., Venturino P., Ardizzoni A. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data report from Italy. *Lung Cancer* 2009, 64 (2): 199-206 I.F.02.970/LINEA04/norm\_3.0
  155. Toffoli G., Biason P., Russo A., De Mattia E., Cecchin E., Hattinger C. M., Pasello M., Alberghini M., Ferrari C., Scotlandi K., Picci P., Serra M. Effect of TP53 Arg72Pro and MDM2 SNP309 Polymorphisms on the Risk of High-Grade Osteosarcoma Development and Survival. *Clin Cancer Res* 2009, 15 (10): 3550-3556 I.F.06.488/LINEA04/norm\_6.0
  156. Trovo M., Drigo A., Dassie A., Abu Rumeileh I. Adaptive radiation therapy in a patient with a massive nodal breast cancer recurrence. *Tumori* 2009, 95 (4): 550-552 I.F.00.791/LINEA04/norm\_1.0
  157. Vaidya J.S., Baldassarre G., Massarut S. Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1575-1581). *Int J Radiat Oncol* 2009, 74 (3): 976-977 I.F.04.639/LINEA04/norm\_3.0
  158. Vajdic C.M., Falster M. O., De Sanjose S., Martinez-Maza O., Becker N., Bracci P. M., Melbye M., Smedby K. E., Engels E. A., Turner J., Vineis P., Costantini A. S., Holly E. A., Kane E., Spinelli J. J., La Vecchia C., Zheng T., Chiu B. C. H., Dal Maso L., Cocco P., Maynadie M., Foretova L., Staines A., Brennan P., Davis S., Severson R., Cerhan J. R., Breen E. C., Birmann B., Cozen W., Grulich A. E. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res* 2009, 69 (16): 6482-6489 I.F.07.514/LINEA02/norm\_8.0
  159. Van Cutsem E., Kohne C. H., Hitre E., Zaluski J., Chang Chien C. R., Makhson A., D'Haens G., Pinter T., Lim R., Bodoky G., Roh J. K., Folprecht G., Ruff P., Stroh C., Tejpar S., Schlichting M., Nippgen J., Rougier P., [as investigators of the CRYSTAL trial], Frustaci S. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2009, 360 (14): 1408-1417 I.F.50.017/LINEA04/norm\_3.0
  160. Vecchione A., Fassan M., Anesti V., Morrione A., Goldoni S., Baldassarre G., Byrne D., D'Arca D., Palazzo J. P., Lloyd J., Scorrano L., Gomella L. G., Iozzo R. V., Baffa R. MITOSTATIN, a putative tumor suppressor on chromosome 12q24.1, is downregulated in human bladder and breast cancer. *Oncogene* 2009, 28 (2): 257-269 I.F.07.216/LINEA01/norm\_8.0



161. Verdecchia A., Guzzinati S., Franceschi S., De Angelis R., Bray F., Allemani C., Tavilla A., Santaquilani M., Sant M., [as member of the EURO CARE-4 Working Group], Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 1042-1066 I.F.04.475/LINEA02/norm\_1.2
162. Verdone G., Corazza A., Colebrooke S. A., Cicero D., Eliseo T., Boyd J., Doliana R., Fogolari F., Viglino P., Colombatti A., Campbell I. D., Esposito G. NMR-based homology model for the solution structure of the C-terminal globular domain of EMILIN1. *J Biomol NMR* 2009, 43 (2): 79-96 I.F.01.492/LINEA01/norm\_2.0
163. Virgintino D., Perissinotto D., Girolamo F., Mucignat M. T., Montanini L., Errede M., Kaneiwa T., Yamada S., Sugahara K., Roncali L., Perris R. Differential distribution of aggrecan isoforms in perineuronal nets of the human cerebral cortex. *J Cell Mol Med* 2009, 13 (9b): 3151-3173 I.F.05.114/LINEA01/norm\_6.0
164. Visentin M., Simula M. P., Sartor F., Petrucco A., De Re V., Toffoli G. Identification of proteins associated to multi-drug resistance in LoVo human colon cancer cells. *Int J Oncol* 2009, 34 (5): 1281-1289 I.F.02.234/LINEA04/norm\_2.0
165. Zauli G., di Iasio M. G., Secchiero P., Dal Bo M., Marconi D., Bomben R., Del Poeta G., Gattei V. Exposure of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) Cells to Nutlin-3 Induces a Characteristic Gene Expression Profile, which Correlates with Nutlin-3-Mediated Cytotoxicity. *Curr Cancer Drug Tar* 2009, 9 (4): 510-518 I.F.04.316/LINEA03/norm\_6.0
166. Zazzi M., Prosperi M., Vicenti I., Di Giambenedetto S., Callegaro A., Bruzzone B., Baldanti F., Gonnelli A., Boeri E., Paolini E., Rusconi S., Giacometti A., Maggiolo F., Menzo S., De Luca A., [as member of the ARCA Collaborative Group.], Zanussi S. Rules-based HIV-1 genotypic resistance interpretation systems predict 8 week and 24 week virological antiretroviral treatment outcome and benefit from drug potency weighting. *J Antimicrob Chemoth* 2009, 64 (3): 616-624 I.F.04.352
167. Zucchetto A., Benedetti D., Tripodo C., Bomben R., Dal Bo M., Marconi D., Bossi F., Lorenzon D., Degan M., Rossi F. M., Rossi D., Bulian P., Franco V., Del Poeta G., Deaglio S., Gaidano G., Tedesco F., Malavasi F., Gattei V. CD38/CD31, the CCL3 and CCL4 Chemokines, and CD49d/Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Are Interchained by Sequential Events Sustaining Chronic Lymphocytic Leukemia Cell Survival. *Cancer Res* 2009, 69 (9): 4001-4009 I.F.07.514/LINEA03/norm\_8.0
168. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J., Negri E., De Paoli A., Dal Maso L., Montella M., La Vecchia C., Franceschi S., Talamini R. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18 (4): 316-321 I.F.01.865/LINEA02/norm\_2.0

## ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE SENZA IMPACT FACTOR

---

1. Annunziata M.A., Muzzati B., Bianchet K., Berretta M., Chimienti E., Lleshi A., Tirelli U. Sopravvivere al cancro: una rassegna sulla Qualità di Vita nella cancer survivorship. *Psicologia della Salute* 2009, 3 (-): 55-71 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
2. Antonelli M., Cenacchi G., Modena P., Morra I., Forni M., Giangaspero F. Ultrastructural evidence of ependymal differentiation in a genetically proven atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Child's Nervous System* 2009, 25 (12): 1627-1631 I.F.00.000/LINEA01/norm\_0.1
3. Berretta S., Spartà D., Fisichella R., Bertino V., Cimino E., D'Agata A., Berretta M. Synchronous and metachronous cancer. *Chirurgia* 2009, 22 (6): 263-268 I.F.00.000
4. Biganzoli L., Crivellari D., Nisticò C. Bevacizumab nel carcinoma mammario metastatico. Il progetto face to face. *Clinical Practice* 2009, 4 (-): 3-23 I.F.00.000/norm\_0.1/Carcinoma
5. Bortolussi R. L'importanza della componente viscerale nel dolore cronico: un problema grave e diffuso nella collettività. *Il Sole 24 Ore Sanità* 2009, Quaderni (Supp): 24-26 I.F.00.000
6. Brunetti D., Tamaro P., Tiribelli M., Fanin R., Stanta G., Zanazzo G. A., Peruzzo P., Carabolante F., Kiren V., Serraino D. Andamento nel tempo dell'incidenza dei tumori maligni nei residenti nella provincia di Trieste sotto i 25 anni d'età, 1972-2003 [Time trend in cancer incidence among 0-24 year-old residents of the Province of Trieste, Italy, 1972-2003]. *Epidemiol Prev* 2009, 33 (4-5): 161-168 I.F.00.000/LINEA02/norm\_0.1
7. Cadarin L., Saiani N., Suter N., Palese A. Definizioni concettuali, strumenti di valutazione e linee di ricerca nell'apprendimento auto-diretto: revisione narrativa della letteratura. *Tutor* 2009, 9 (1): 18-26 I.F.00.000
8. Carbone A., Gloghini A., Serraino D., Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS* 2009, 4 (1): 3-10 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
9. Caserta L., Giorlandino C., Giorda G., Lucia E., Ruggeri Z., Campagnutta E. Ultrasonographic study of the benign ovarian study. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia* 2009, 31 (4): 183-190 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1

10. Casula M., Alaibac M., Pizzichetta M. A., Bono R., Ascierio P. A., Stanganelli I., Canzanella S., Palomba G., Zattra E., Palmieri G. Role of the EGF +61A>G polymorphism in melanoma pathogenesis: an experience on a large series of Italian cases and controls. *BMC Dermatol* 2009, 9 (7): 1-6 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
11. Cedrone S., Busetto F., Fabbro L., Giacomini M. Formazione sul campo: esperienza della struttura complessa di gastroenterologia del CRO di Aviano. *Anote News* 2009, 5 (2): 5-7 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
12. Crivellari D., Fratino L. Special populations: elderly patients. *Cancer Treat Res* 2009, 151 (-): 299-315 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
13. Del Pup L. Estriolo depot e gel protettivi nel trattamento dei disturbi urogenitali e vulvovaginali in menopausa: efficacia e sicurezza. *Rivista di Ginecologia Consultoriale* 2009, 21 (1-2): 15-22 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
14. Del Pup L. Agenti probiotici nelle infezioni genitourinarie. *Medicinae Doctor* 2009, 16 (23): 28-29 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
15. Del Pup L. Opzioni farmacologiche per l'endometriosi. *Medicinae Doctor* 2009, 16 (10): 20-23 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
16. Del Pup L. Gestione delle perdite ematiche intermestruali. *Medicinae Doctor* 2009, 16 (34): 22-25 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
17. Dolcetti R. Sviluppo vaccini idiotipici per studi di fase I-II di immunoterapia "subset specifica" per pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule B [Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 "Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC)". Consuntivo dell'attività scientifica (2007-2008)]. *Rapporti ISTISAN* 2009, 1 (-): 93-99 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
18. Dolcetti R., Comoli P., Luppi M., Martelli P., Parri F., Rosato A. Characterization and monitoring of host immune responses to infectious agents: what a future for microbiological diagnostics? *Microbiologia Medica* 2009, 24 (2): 67-73 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
19. Egevad L., Algaba F., Berney D. M., Boccon-Gibod L., Griffiths D. F., Lopez-Beltran A., Mikuz G., Varma M., Montironi R., [as collaborators of European Network of Uropathology], Canzonieri V. The European Network of Uropathology: a novel mechanism for communication between pathologists. *Anal Quant Cytol* 2009, 31 (2): 90-95 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
20. Ferreri A.J.M., Dolcetti R., Magnino S., Doglioni C., Ponzoni M. Chlamydial infection: the link with ocular adnexal lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol* 2009, 6 (11): 658-669 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
21. Francia R.D., Valente D., Berretta M. Pharmacogenomic challenge in pharmacy.[Farmacogenomica Sfida in farmacia]. *Giornale del Farmacista* 2009, 24 (13): 17-- I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
22. Giacomello E., Truccolo I. Il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. *Diagnosi e Terapia* 2009, XXVIII (07/09 spazio-salute.it): 41-43 I.F.00.000
23. Giacomini M., Valent F., Tincani M., Conigliaro R. Osservare la PEG: verifica delle complicanze nei pazienti in Nutrizione Entrale con sonda. *Quality Assurance* 2009, 19 (2): 75-81 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
24. Imazio M., Brucato A., Derosa F. G., Lestuzzi C., Bombana E., Scipione F., Leuzzi S., Cecchi E., Trincherio R., Adler Y. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009, 10 (3): 217-230 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
25. Logozzi M., De Milito A., Lugini L., Borghi M., Calabro L., Spada M., Perdicchio M., Marino M. L., Federici C., Iessi E., Brambilla D., Venturi G., Lozupone F., Santinami M., Huber V., Maio M., Rivoltini L., Fais S. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PLoS ONE* 2009, 4 (4): e5219- I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
26. Merlo A., Turrini R., Comoli P., Dolcetti R., Rosato A. Clinical, virological and immunological aspects of adoptive cell therapy against EBV-related diseases. *Microbiologia Medica* 2009, 24 (3): 124-132 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
27. Montrone M., Martorelli D., Rosato A., Dolcetti R. Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009, 9 (2): 113-131 I.F.00.000/LINEA01/norm\_0.1
28. Nicolay H.J., Sigalotti L., Fonsatti E., Covre A., Parisi G., Fratta E., Coral S., Maio M. Epigenetically regulated tumor-associated antigens in melanoma. *Expert Review of Dermatology* 2009, 4 (2): 145-154 I.F.00.000/LINEA01/norm\_0.1
29. Pazzagli L., Dusi G., Cervini D., Andria B., Baldo P., Cattel F., Pari B., Pisanelli C., Scala D. Per essere più informati: Questione di "equivalenza". *Bollettino Sifo* 2009, 55 (4): 127-131 I.F.00.000
30. Polesel J., Zucchetto A., De Paoli A., Serraino D., Piselli P., Bruzzone S., Pennazza S., Rezza G., Suligo B., Dal Maso L. Tumori non-diagnostici per AIDS: incidenza e mortalità nell'era HAART. *Tumori ed infezione da HIV* 2009, 14 (-): 9-17 I.F.00.000/LINEA02/norm\_0.1
31. Re A., Michieli M., Casari S., Allione B., Cattaneo C., Rupolo M., Spina M., Manuele R., Vaccher E., Mazzucato M., Abbruzzese L., Ferremi P., Carosi G., Tirelli U., Rossi G. Chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di



- cellule staminali emopoietiche come terapia di salvataggio nei linfomi associati ad HIV: risultati a lungo termine, con analisi dei fattori prognostici. *Tumori ed infezione da HIV* 2009, 14 (-): 33-53 I.F.00.000/norm\_0.1
32. Rehman S.K., Baldassarre G., Calin G. A., Nicoloso M. S. MicroRNAs: The Jack of All Trades. *Clinical Leukemia* 2009, 3 (1): 20-32 I.F.00.000/LINEA01/norm\_0.1
  33. Serraino D., Fratino L., Cova D. Longevità di papi e artisti tra il XIII e il XIX secolo. *Geriatric & Medical Intelligence* 2009, 18 (2): 131-136 I.F.00.000/LINEA02/norm\_0.1
  34. Sopracordevole F., Cigolot F., Lucia E., Marchesoni D. Conoscenza delle patologie genitali HPV-correlate e sul vaccino anti-HPV in una popolazione femminile del nord-est italiano [Knowledge on human papilloma virus (HPV) related genital lesions and vaccination against HPV in a sample of women of north-east Italy]. *Minerva Ginecol* 2009, 61 (2): 81-87 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  35. Sopracordevole F. Condilomatosi vulvare in adolescente. *Woman Health and diseases* 2009, 2 (-): 18-19 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  36. Sopracordevole F., De Piero G., Giorda G., Lucia E., Campagnutta E. Trattamento conservativo dell'adenocarcinoma endocervicale microinvasivo. *La Colposcopia in Italia* 2009, 4 (-): 8-11 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  37. Sopracordevole F., Cigolot F. La vaccinazione contro l'HPV per la prevenzione del cervicocarcinoma: conoscenze e aspettative del mondo femminile. *La Colposcopia in Italia* 2009, 4 (-): 12-14 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  38. Spessotto P., Lacrima K., Nicolosi P. A., Pivetta E., Scapolan M., Perris R. Fluorescence-Based Assays for In Vitro Analysis of Cell Adhesion and Migration. *Methods Mol Biol* 2009, 522 (-): 221-250 I.F.00.000/LINEA01/norm\_0.1
  39. Spina M., Zanet E., Chimienti E., Manuele R., Berretta M., Martellotta F., Michieli M., Rupolo M., Tirelli U. La terapia del linfoma di Hodgkin. *Tumori ed infezione da HIV* 2009, 14 (-): 55-63 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
  40. Truccolo I., Zanini F., Bufalino R. Un codice deontologico per informare il paziente. *Biblioteche Oggi* 2009, 27 (2): 81-84 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  41. Truccolo I., Michilin N., Ricci R. Gestire l'Archivio Pubblicazioni Scientifiche dello Staff della propria organizzazione. *GIDIF-RBM Notizie* 2009, 19 (2): 6-7 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  42. Truccolo I., Bianchet K., Dal Maso L., Cognetti G., De Paoli P. Knowledge and use of Internet as a health education tool by Italian high school students. *JEAHIL* 2009, 5 (2): 13-18 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  43. Vaccher E., Lestuzzi C., Lleshi A., Schioppa O., Bearz A., Fratino L., Tirelli U. La cardiotoxicità da antitumorali: un problema emergente nei pazienti con infezione da HIV e neoplasie. *Tumori ed infezione da HIV* 2009, 14 (-): 81-91 I.F.00.000/LINEA05/norm\_0.1
  44. Veronesi A., Serraino D. Is breast cancer overdiagnosed? *Nat Rev Clin Oncol* 2009, 6 (12): 682-683 I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  45. Wei B.R., Hoover S. B., Ross M. M., Zhou W., Meani F., Edwards J. B., Spehalski E. I., Risinger J. I., Alvord W. G., Quinones O. A., Belluco C., Martella L., Campagnutta E., Ravaggi A., Dai R. M., Goldsmith P. K., Woolard K. D., Pecorelli S., Liotta L. A., Petricoin E. F., Simpson R. M. Serum S100A6 concentration predicts peritoneal tumor burden in mice with epithelial ovarian cancer and is associated with advanced stage in patients. *PLoS ONE* 2009, 4 (10): e7670-- I.F.00.000/LINEA04/norm\_0.1
  46. Zucchetto A., Bruzzone S., De Paoli A., Regine V., Pappagallo M., Dal Maso L., Serraino D., Rezza G., Suligoi B. AIDS e tossicodipendenza: determinanti della sopravvivenza nell'era delle terapie antiretrovirali altamente efficaci [AIDS and injecting drug use: survival determinants in the highly active antiretroviral therapy era]. *Epidemiol Prev* 2009, 33 (4-5): 184-189 I.F.00.000/LINEA02/norm\_0.1

## LIBRI E CAPITOLI DI LIBRO IN LINGUA INGLESE

---

1. Dal Maso L. Liver (4.5) in *Cancer Mapping Alpine Regions: 2001-2005*. -. Mammendorf, Pro Literatur Verlag, 2009: 69 - 76 p.
2. Santangelo M., Spiezia S., Clemente M., Renda A., Genovese A., Spadaro G., D'Orto C., Marone G., Federico S., Sabbatini M., Rotaia E., Piselli P., Cimaglia C., Serraino D. Immunodeficiency and multiple primary malignancies (6) in *Multiple Primary Malignancies*. Renda, A. Milano, Springer-Verlag, 2009: 83 - 96 p.
3. Serraino D., Piselli P. Cancer cohort consortium approach: cancer epidemiology in immunosuppressed groups (20) in *Host susceptibility factors*. (Cancer epidemiology, Methods in Molecular Biology). Verma, M. Humana Press, 2009: 409 - 419 p.
4. Serraino D., De Paoli A., Piselli P., Fratino L. Transplant associated Kaposi's sarcoma: What have we learnt from studies in immune suppressed persons? *Kaposi Sarcoma: A Model of Oncogenesis*. Pantanowitz, L., Stebbin, J., Dezube, B. (eds.) Research Signpost, 2009: 271 - 281 p.

- Libri e capitoli di libro in lingua italiana
- 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

## LIBRI E CAPITOLI DI LIBRO IN LINGUA ITALIANA

---

1. [fra i consultati in qualità di esperti], Lestuzzi C. Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2009 Roma, Casa Editrice Scientifica Internazionale, 2009.
2. Alabiso O., Bordonaro R., Carteni G., Cinieri S., Contu A., Crivellari D., Danesi R., Lorusso V., Marchetti P., Pronzato P., Silva R. R., Strada M. R., Zamagni C. Capecitabina: il suo Ruolo nel Carcinoma al Seno Monza, Editree, 2009.
3. Bearz A. Trattamento del carcinoma renale a cellule chiare metastatico: sequenza e recuperi Kidney cancer in clinical practice. Casi clinici. Milano, Il Pensiero Scientifico, 2009:
4. Biasi S., Lestuzzi C., Mondillo S. Tumori cardiaci Linee Guida [Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare]. Monza, Siec Servizi, 2009: 499 - 506 p.
5. Dusi G., Cervini D., Andria B., Baldo P., Cattel F., Pari B., Pisanelli C., Scala D., Pazzagli L. L'Informazione Scientifica sui Farmaci tra scenari nazionali ed evoluzione professionale S.I.F.O., Area Informazione Scientifica Comitato di Area 2008-2012, 2009.
6. Serraino D., Bidoli E., De Paoli A., De Dottori M., Zucchetto A., Zanier L. I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza, e prevalenza: 1995-2005 Udine, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia - Agenzia Regionale della Sanità, 2009.
7. Tirelli U. Terapie non convenzionali nei pazienti oncologici La scienza e le medicine alternative. 21mo SECOLO, 2009:

## COMUNICAZIONI SCIENTIFICHE

---

### COMUNICAZIONI PUBBLICATE SU RIVISTE

1. Agozzino M., Piselli P., Vigano M., D'Armini A., Cascina A., Oggionni T., Meloni F., Cimaglia C., Agresta A., Serraino D., Arbustini E. Incidence of De Novo Malignancies in Lung Transplant Recipients In Italy: A Single-Institution Experience, 1991-2008. J Heart Lung Transpl 2009, (supp 2): S293 - 0-284.
2. Agozzino M., Piselli P., Vigano M., D'Armini A., Cascina A., Oggionni T., Meloni F., Cimaglia C., Agresta A., Serraino D., Arbustini E. Incidence of de novo malignancies in lung transplant recipients in Italy: a single-institution experience, 1991-2008. 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Paris, France. Transpl Int 2009, (Supp 2): 75 - Session 33. How can we make the lungs breathing better? - O-284.
3. Anastasia A., Mazza R., Giordano L., Balzarotti M., Magagnoli M., Castagna L., Spina M., Tirelli U., Santoro A. Complete response to IGEV (ifosfamide, gemcitabine and vinorelbine) and outcome in relapsed/refractory hodgkin's lymphoma patients. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. Haematol-Hematol J 2009, (Supp 2): 37 - Hodgkin lymphoma - 0096.
4. Anastasia A., Jr., Mazza R., Jr., Giordano L., Balzarotti M., Sr., Magagnoli M., Sr., Castagna L., Sr., Spina M., Michieli M., Tirelli U., Santoro A. Complete response (CR) to ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine (IGEV) and outcome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma (HL) patients. ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. J Clin Oncol 2009, (15S): Session: Lymphoma and Plasma Cell Disorders - 8568.
5. Anastasia Antonella, Balzarotti Monica, Magagnoli Massimo, Spina Michele, Mazza Rita, Castagna L., Nozza Andrea, Bramanti Stefania, Giordano Laura, Tirelli Umberto, Santoro Armando. Better Outcome with Tandem High DOSE CHEMOTHERAPY and AUTOLOGOUS STEM CELLS TRANSPLANT IN Relapsed/Refractory HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS Which Reached COMPLETE REMISSION AFTER Ifosfamide-Gemcitabine-Vinorelbine Scheme (IGEV). 51st ASH Annual Meeting, New Orleans (USA). Blood 2009, (22): Poster Session - 1213.
6. Annunziata M. A., Caminiti C., De Falco F., Filiberti S., Saleri J., Diodati F., Todeschini R., Passalacqua R. Humanization of cancer care in Italy (HUCARE Project): Evaluation of an integrated communication skills training course for medical oncologists. 11th National Congress of Medical Oncology [Congresso AIOM], Milan, Italy. Ann Oncol 2009, (suppl 8): viii21 - B5.
7. Annunziata M. A., Muzzatti B., Bianchet K., Giovannini L., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U. The Cancer Survivorship is a new frontier to psycho-oncology too: the first psycho-social rehabilitation program in Italy. 11th National Congress of Medical Oncology [Congresso AIOM], Milan, Italy. Ann Oncol 2009, (suppl 8): viii41 - B89.

8. Annunziata M. A., Muzzatti B., Bidoli E., Veronesi A. Psychological distress and hospitalization needs in cancer inpatients: The role of clinical and socio-demographic factors. IPOS 11th World Congress of Psycho-Oncology, Vienna, Austria. *Psycho-oncol* 2009, (suppl 2): S158-159 - P1.4.24.
9. Annunziata M. A., Bianchet K., Muzzatti B., Giovannini L., Tirelli U. Physical and psychosocial rehabilitation after cancer: The first Italian Cancer Survivor Clinic. IPOS 11th World Congress of Psycho-Oncology, Vienna, Austria. *Psycho-oncol* 2009, (suppl 2): S173 - P1.6.4.
10. Annunziata M. A., Giovannini L., Bianchet K., Muzzatti B., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U. Neuropsychology in cancer survivorship: preliminary results. 3rd International Cancer Control Conference, Cernobbio, CO. *Tumori* 2009, (5): 619 - 8.2; Session D [anche in Abstract volume].
11. Annunziata M. A., Giovannini L., Muzzatti B., Bianchet K., Tirelli U. Neuropsychological profile of cancer survivors: Preliminary results. IPOS 11th World Congress of Psycho-Oncology, Vienna, Austria. *Psycho-oncol* 2009, (suppl 2): S172-173 - P1.6.3.
12. Avanzo M. Dose sparing of OARs with Adaptive Planning in Helical Tomotherapy: an analysis based on equivalent uniform dose. *Congresso ESTRO Prevent. Radiother Oncol* 2009, (-): S24 - S25.
13. Balsalobre Pascual, Berenguer Juan, Miralles Pilar, Serrano David, Ribera Josep Maria, Canals Carmen, Montes Marisa, Michieli Mariagrazia, Valencia Eulalia, Rosselet Anne, Rodriguez-Arrondo Francisco, Genet Philippe, Galindo Maria J., Ferrant Augustin, Pintado Vicente, Bellon Jose M., Sureda Anna, Diez-Martin Jose L. Conventional Chemotherapy Followed by Consolidation with Autologous Hematopoietic Transplantation Vs Chemotherapy Alone in HIV+ Patients with Large B Cell Lymphoma (LBCL) in First Complete Remission (CR). A Retrospective Analysis On Behalf of the EBMT Lymphoma Working Party and the GESIDA/PETHEMA Registry of HIV+ Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *ASH Annual Meeting. Blood* 2009, (22): 4355
14. Balzarotti M., Brusamolino E., Sabiu D., Pulsoni A., Angelucci E., Spina M., Rossi G., Vitolo U., Carella A. M., Cavalieri E., Levis A., Gargantini L., Stelitano C., Giordano L., Santoro A. Lack of hepatotoxicity by the association of bortezomib and gemcitabine in hodgkin's lymphoma (HL): italian lymphoma intergroup (IIL) experience. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 215-216 - Hodgkin's Lymphoma - P442.
15. Bearz A., Garassino I., Tiseo M., Caffo O., Soto-Parra H., Boccalon M., Talamini R., Santoro A., Marco B., Berretta M., Tirelli U. Pemetrexed on brain metastasis from Non Small Cell Lung Cancer. 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco. *J Thorac Oncol* 2009, (9 suppl 1): S664 - S665.
16. Benevolo G., Pioltelli P., Botto B., Stacchini A., Evangelista A., Spina M., Mannelli F., Cantonetti M., Di Rocco A., Pietrasanta D., Pavone V., Di Renzo N., Ferreri A., Cabras M. G., Vitolo U., Pogliani E. Cerebrospinal fluid flow cytometry analysis in newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphomas at high risk for Leptomeningeal disease: a multicentric prospective Italian study. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 396
17. Benevolo Giulia, Pioltelli Pietro, Spina Michele, Botto Barbara, Stacchini Alessandra, Evangelista Andrea, Bulian Pietro, Mannelli Francesco, Cantonetti Maria, Rocco Alice Di, Depaoli Lorella, Pavone Vincenzo, Renzo Nicola Di, Ferreri Andres, Arras Marcella, Pogliani Enrico, Vitolo Umberto. Cerebrospinal Fluid Flow Cytometry Analysis in Newly Diagnosed Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas at High Risk for Leptomeningeal Disease: Result of a Multicentric Prospective Italian Study. 51st ASH Annual Meeting, New Orleans (USA). *Blood* 2009, (22): Poster Session - 2919.
18. Benevolo M., Pioltelli P., Spina M., Botto B., Stacchini A., Evangelista A., Bulian P., Mannelli F., Cantonetti M., Di Rocco A., Depaoli L., Pavone V., Di Renzo N., Ferreri A., Arras M., Pogliani E. M., Vitolo U. Role of cerebrospinal fluid flow cytometry analysis in newly diagnosed aggressive non-hodgkin lymphomas at high risk for leptomeningeal disease (LD): result of a multicentric prospective italian study. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 142 - Non-Hodgkin's Lymphoma II - P237.
19. Berretta M., Zanet E., Lleshi A., Bearz A., Martellotta F., Santarossa S., Tirelli U. Oxaliplatin based chemotherapy and concomitant highly active antiretroviral therapy (HAART) in metastatic colorectal cancer (M-CRC) HIV-positive patients (PTS): the GICAT experience. *Infection* 2009, (Suppl 2): 51 - 52.
20. Berton S., Belletti B., Wolf K., Lovat F., Schiappacassi M., Colombatti A., Friedl P., Baldassarre G. p27kip1 Affects cell migration and invasion by regulating the switch from mesenchymal to amoeboid motility. *Clin Exp Metastas* 2009, (7): 867 - A58.
21. Bomben R., Dal Bo M., Benedetti D., Capello D., Forconi F., Marconi D., Bertoni F., Maffei R., Laurenti L., Rossi D., Del Principe M. I., Luciano F., Sozzi E., Cattarossi I., Zucchetto A., Rossi F. M., Bulian P., Zucca E., Nicoloso M. S., Degan M., et al. Expression of mutated IGHV3-23 genes in chronic lymphocytic leukemia identifies a disease subset with peculiar clinical and biological features. XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 3): S47 - Prognostication - 5.4.
22. Bomben R., Dal Bo M., Benedetti D., Capello D., Forconi F., Marconi D., Bertoni F., Maffei R., Laurenti L.,

- Rossi D., Del Principe M. I., Luciano F., Sozzi E., Cattarossi I., Zucchetto A., Rossi F. M., Bulian P., Zucca E., Nicoloso M. S., Degan M., et al. Expression of mutated IGHV3-23 genes in chronic lymphocytic leukemia identifies a disease subset with peculiar clinical and biological features. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 141 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical I - 0356.
23. Bomben Riccardo, Dal Bo Michele, Benedetti Dania, Capello Daniela, Forconi Francesco, Marconi Daniela, Bertoni Francesco, Maffei Rossana, Laurenti Luca, Rossi Davide, Del Principe Maria Ilaria, Luciano Fabrizio, Sozzi Elisa, Cattarossi Ilaria, Zucchetto Antonella, Rossi Francesca Maria, Bulian Pietro, Zucca Emanuele, Nicoloso Milena, Degan Massimo, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Subset Expressing Mutated IGHV3-23 Has Peculiar Clinical and Biological Features. ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Poster Session - 1256.
  24. Borsatti E., Gobitti C., Drigo A., Capra E., Tuniz E., Zanotti B., Trovo M., Roncadin M., Cimitan M. Intracranial adjuvant 125 iodine radiotherapy (gliasite r) for recurrent malignant glioma: an italian mono-institutional experience. 9th National Congress of the Italian Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (AIMN), Florence, Italy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009, (Suppl.1 to n.2): 131
  25. Brusadin G. The radiation therapist profession: a challenge and an opportunity to improve the safety and the patient care in oncology. *Controle* 2009, (-): 103 - 105.
  26. Bulian P., Tarnani M., Gaidano G., Rossi D., Forconi F., Deaglio S., Montillo M., D'Arena G., Malavasi F., Gattei V., Laurenti L. Multicenter external validation of a nomogram and a score for predicting overall survival in CLL: a study on 757 patients. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 370 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical II - 0920.
  27. Caminiti C., Annunziata M. A., De Falco F., Diodati F., Fagnani D., Isa L., Filiberti S., Ollari M. G., Saleri J., Todeschini R., Passalacqua R. HUCARE Project: Humanization of cancer care in Italy: Results after the first year of implementation. 11th National Congress of Medical Oncology [Congresso AIOM], Milan, Italy. *Ann Oncol* 2009, (suppl 8): viii23 - B15.
  28. Canzonieri V., De Re V., Spina M., Simula M., Pavan A., Toffoli G., Perin T., Massi D., Tirelli U. Comparative proteomic analysis of DLBCL from HIV+ and HIV- individuals by two-dimensional differential gel electrophoresis (2D-DIGE). 22th European Congress of Pathology, Firenze. *Virchows Arch* 2009, (Supp 1): S255 - P2.215.
  29. Cappelletti P., Rubin D., Bulian P., Cassin M., Nicolosi G. Risk stratification in ACS: same predictors in STEMI and NSTEMI populations? *Clinical Chemistry* 2009, (6): A70 - A70.
  30. Castagna A., Bramanti S., Levis A., Michieli M. G., Anastasia A., Sarina B., Todisco E., Nozza A., Giordano L., Santoro A. A phase II randomized study comparing fixed one fixed-dose pegfilgrastim with daily filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support. 11th National Congress of Medical Oncology [Congresso AIOM], Milan, Italy. *Ann Oncol* 2009, (suppl 8): viii29 - B37.
  31. Castagna L., Bramanti S., Levis A., Michieli M., Anastasia A., Sarina B., Todisco E., Nozza A., Giordano L., Santoro A. A phase II randomised study comparing pegfilgrastim vs. filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support. *Bone Marrow Transpl* 2009, (-): S300 - P993.
  32. Castagna L., Bramanti S., Levis A., Michieli M., Anastasia A., Sarina B., Todisco E., Nozza A., Giordano L., Santoro A. A phase II randomized study comparing one fixed-dose of pegfilgrastim versus filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 47 - Autologous Transplantation - C096.
  33. Castagna L., Bramanti S., Levis A., Michieli M., Anastasia A., Mazza R., Sarina B., Todisco E., Giordano L., Santoro A. A phase II randomized study comparing pegfilgrastim (PEG) versus filgrastim (FIL) after high-dose chemotherapy (HDC) and autologous peripheral blood stem cell support (PBSC). ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. *J Clin Oncol* 2009, (15S): Session: Leukemia - Myelodysplasia - and Transplantation - 7038.
  34. Cecco S., Giacomini E., Baldo P., Bidoli E., De Paoli P. Progettazione e realizzazione di un database per la gestione integrata degli Studi Clinici Sperimentali. XXX Congresso Nazionale SIFO: "L'Assistenza come occasione di Ricerca". *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2009, (3)
  35. Celio L., Bajetta E., Denaro A., Bichisao E., Frustaci S., Ardizzoia A., Piazza E., Fabi A., Capobianco A., Isa L. Single-day regimen of palonosetron (PALO) and dexamethasone (DEX) for the prevention of emesis associated with moderately emetogenic chemotherapy (MEC): Subgroup analysis from a randomized phase III trial. ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. *J Clin Oncol* 2009, (15S): Session: Patient Care - 9620.
  36. D'Addio A., Lemoli R. M., Marotta G., Mettiver V., Zuffa E., Montanari A., de Vivo A., Bonini A., Galieni P., Carella A. M., Guidi S., Michieli M., Olivieri A., Bosi A. Busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in aml patients in first CR: a "Gruppo Italiano Trapianto Di Midollo Osseo (GITMO)" retrospective study. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 205 - Autologous Transplantation - P414.
  37. Dal Bo M., Secchiero P., gan M., mben R., nedetti D., cchetto A., idano G., zzato G., l Poeta G., rconi F., uli G.,



- tti V. Gene expression profile of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells exposed to the non-genotoxic P53 activator nutlin-3. XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 3): S87 - Novel treatment approaches - 10.13.
38. Dal Bo Michele, Secchiero Paola, Degan Massimo, Bomben Riccardo, Benedetti Dania, Zucchetto Antonella, Marconi Daniela, Pozzato Gabriele, Gaidano Gianluca, Del Poeta Giovanni, Forconi Francesco, Zauli Giorgio, Gattei Valter. B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Cells Exposed to the Non-Genotoxic p53 Activator Nutlin-3 Are Characterized by a Specific Gene Expression Signature. *ASH Annual Meeting, Blood* 2009, (22): 4374
  39. De Luca L., Bianchi M., Castellani D., Cannizzaro R., Frusaroli P., Napolitano V., Bonanno G., Bocus P., Togliani T., Fabbri C., De Angelis C. G. Italian survey of endoscopic ultrasound. XV Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Milano. *Digest Liver Dis* 2009, (Supp 1): S151 - P270.
  40. De Marchi F., De Paoli A., Frustaci S., Cannizzaro R., Sigon R., Boz G., Buonadonna A., Fornasarig M., Belluco C., Innocente R., Rossi C. Trattamento del carcinoma del retto localmente avanzato mediante chemio-radioterapia preparatoria in combinazione con radioterapia intraoperatoria (IORT). XXXII Congresso Nazionale SICO: "Oncologia chirurgica nel terzo millennio", Bari. *Il Giornale di Chirurgia* 2009, (5 Supp): 32 - 34.
  41. De Re V., Cannizzaro R., Canzonieri V., Maiero S., Cecchin E., Caggiari L., De Mattia E., Pratesi C., De Paoli P., Toffoli G. Analysis of MTHFR 677T segregation in gastric cancer and in subjects with a family history of gastric cancer. XV Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Milano. *Digest Liver Dis* 2009, (Supp 1): S29 - OC07.6.
  42. De Vita F., Orditura M., Vecchione L., Innocente R., Martinelli E., Farella A., Pinto C., Sileni V. C., Ruol A., Pacelli R., Vaccher E., Pini S., Ciardiello F. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with folfox-4 and cetuximab followed by radiotherapy and cetuximab in locally advanced esophageal cancer (LAEC). *ESMO Conference: 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain. Ann Oncol* 2009, (Suppl 7): 27-28 - Poster discussions - PD-0038.
  43. De Vita F., Orditura M., Innocente R., Vecchione L., Pinto C., Chiarion Sileni V., Martinelli E., Ruol A., Catalano G., Ciardiello F. A multicenter phase II study of induction CT with FOLFOX-4 and cetuximab followed by RT and cetuximab in locally advanced esophageal cancer (LAEC). *ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. J Clin Oncol* 2009, (15S Part I of II): 213S - Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer - 4546.
  44. Del Poeta G., Del Principe M. I., Maurillo L., Ragusa D., Buccisano F., Gianni L., Luciano F., Zucchetto A., Perrotti A. P., Venditti A., Gattei V., De Fabritiis P., Amadori A. Rituximab induction and maintenance chemoimmunotherapy improve outcome in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 4 - BEST-07.
  45. Del Poeta Giovanni, Del Principe Maria Ilaria, Buccisano Francesco, Piccioni Daniela, Maurillo Luca, Sarlo Chiara, Consalvo Maria Irno, Bulian Pietro, Zucchetto Antonella, Gianni Laura, Simotti Cristina, De Fabritiis Paolo, Venditti Adriano, Gattei Valter, Amadori Sergio. The Amount of Spontaneous Apoptosis Is An Independent Strong Disease Progression Indicator in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL). *ASH Annual Meeting. Blood* 2009, (22): Poster Session - 1252.
  46. Del Poeta Giovanni, Del Principe Maria Ilaria, Simotti Cristina, Buccisano Francesco, Maurillo Luca, Zucchetto Antonella, Ottaviani Licia, Bulian Pietro, Sarlo Chiara, Irno Consalvo Maria, Venditti Adriano, De Fabritiis Paolo, Gattei Valter, Amadori Sergio. The Earliest Activation Marker CD69 Is An Independent and Strong Progression Indicator in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *ASH Annual Meeting. Blood* 2009, (22): Poster Session - 2359.
  47. Del Poeta Giovanni, Del Principe Maria Ilaria, Ragusa Dario, Maurillo Luca, Buccisano Francesco, Ottaviani Licia, Gianni Laura, Luciano Fabrizio, Bulian Pietro, Rossi Francesca Maria, Venditti Adriano, De Fabritiis Paolo, Gattei Valter, Amadori Sergio. Rituximab Maintenance Following Chemoimmunotherapy Improves Outcome in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *ASH Annual Meeting. Blood* 2009, (22): Poster Session - 2364.
  48. Del Principe M. I., Rossi F. M., Fabrizio L., Buccisano F., Maurillo L., Gianni L., Ottaviani L., Sarlo C., Bruno A., Venditti A., De Fabritiis P., Gattei V., Amadori A., Del Poeta G. ZAP-70 mean fluorescence intensity t/b ratio by flow cytometry is a strong predictor of clinical outcome in b-cell chronic lymphocytic leukemia. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 124 - Chronic Lymphocytic Leukemia I - P183.
  49. Del Principe M. I., Maurillo L., Buccisano F., Simotti C., Zucchetto A., Ottaviani L., Piccioni M., Sarlo C., Bruno A., De Fabritiis P., Venditti A., Gattei V., Amadori A., Del Poeta G. Early activation and b-cell receptor hyperstimulation detected by CD69 and CD79B overexpression identify poor risk patients in B-CELL chronic lymphocytic leukemia. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 186-187 - Chronic Lymphocytic Leukemia II - P369.
  50. Di Giacomo A., Danielli R., Calabro L., Guidoboni M., Miracco C., Biagioli M., Mazzei M., Altomonte M., Maio M. Ipilimumab in the common daily practice: Feasibility, safety, and efficacy in heavily pretreated metastatic melanoma patients. *ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. J Clin Oncol* 2009, (15S): Session: Melanoma - e20002.
  51. Farsad M., Cimitan M., Cecchi P. C., Pernter P., Canotti B., Tuniz E., Borsatti E., Schwarz A., Campello M.,



- Osele L. Positron emission tomography with O-(2-[18F] Fluoroethyl )-L-Thyrosine in the diagnosis of recurrent gliomas. 9th National Congress of the Italian Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (AIMN), Florence, Italy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009, (Suppl.1 to n.2): 45
52. Forconi F., Puma A., De Paoli L., Rasi S., Spina V., Gozzetti A., Tassi M., Sozzi E., Cencini E., Raspadori D., Bertoni F., Gattei V., Lauria F., Gaidano G., Rossi D. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of RAI 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 3): S59 - Prognostication - 5.33.
  53. Forconi F., Puma A., De Paoli L., Rasi S., Spina V., Gozzetti A., Tassi M., Sozzi E., Cencini E., Raspadori D., Bertoni F., Gattei V., Lauria F., Gaidano G., Rossi D. The prognosis of clinical monoclonal B CELL lymphocytosis differs from prognosis of RAI 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 187 - Chronic Lymphocytic Leukemia II - P364.
  54. Forconi F., Puma A., De Paoli L., Rasi S., Spina V., Gozzetti A., Tassi G., Sozzi E., Cencini E., Raspadori D., Bertoni F., Gattei V., Lauria F., Gaidano G., Rossi D. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of RAI 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 370 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical II - 0921.
  55. Fratino L., Crivellari D., Giacalone A., Polese J., Tartuferi L., Nigri P., Vaccher E, Spina M., Bearz A., Michieli M., Tirelli U. Comprehensive geriatric assesment (CGA) at the Centro di Riferimento Oncologico, Aviano – National Cancer Institute – in treatment planning for senior adults with cancer: preliminary results. 10th SIOG Meeting, Berlin, Germany. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009, (suppl 1): S 28 - P 27.
  56. Giacalone A., Fratino L., Polese J., Crivellari D., Bearz A., Spina M., Michieli M., Santarossa S., Nigri P., Tirelli U. Depression risk in elderly cancer patients. 10th SIOG Meeting, Berlin, Germany. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009, (suppl 1): S 55 - P 102.
  57. Giacalone A., Fratino L., Polese J., Talamini R., Berretta M., Crivellari D., Vaccher E, Rupolo M., Lleshi A., Nigri P., Tirelli U. The family burden of elderly cancer patients. Preliminary results. 10th SIOG Meeting, Berlin, Germany. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009, (suppl 1): S 28 - P 27.
  58. Giacomini E., Cecco S., Baldo P., Pigoli M. S. Temozolomide: sospensione estemporanea per la somministrazione via PEG. XXX Congresso Nazionale SIFO: “L’Assistenza come occasione di Ricerca”. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2009, (3)
  59. Giovannini L., Zotti P., Annunziata M. A., Pontin S., Arcicasa M. Effetti a breve e lungo termine della radioterapia in pazienti con tumore cerebrale: le capacità cognitive. XIV Congresso Associazione Italiana di Neuro-Oncologia, Padova. *Rivista Medica* 2009, (suppl 2): 281
  60. Girelli C. M., Maiero S, Cannizzaro R. Small bowel capsule endoscopy in octogenarians. *Endoscopy* 2009, (suppl 1): a380
  61. Graffigna G., Bosio A. C., Varese P., Annunziata M. A., Musso M., De Lorenzo F. The value of living back “good time” to metastatic cancer patients. 11th National Congress of Medical Oncology [Congresso AIOM], Milan, Italy. *Ann Oncol* 2009, (suppl 8): viii41 - B91.
  62. Graffigna G., Bosio A. C., Varese P., Annunziata M. A., Musso M., De Lorenzo F. How “value of time” changes after cancer diagnosis? 23rd Annual Conference of the European Health Psychology Society in Collaboration with the Italian Society of Health Psychology (SIPSA), Pisa. *Psychology & Health* 2009, (1): 192
  63. Gridelli C., Maione P., Amoroso D., Baldari M., Bearz A., Bettoli V., Cammilluzzi E., Crino L., De Marinis F., Di Pietro F. A., Grossi F., Innocenzi D., Micali G., Piatedosi F. V., Scartozzi M. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: Results of an Experts Panel Meeting (vol 66, pg 155, 2008). *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2009, (3): 258 - 258.
  64. Karlsson P., Cole B. F., Colleoni M., Roncadin M., Chua B. Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy. 11th International Conference: Primary therapy of early breast cancer, St. Gallen, Switzerland. *Breast* 2009, (Supp 1): - - Poster Session 1. Radiotherapy/IORT - 0110.
  65. Lemoli R. M., D’Addio A., Marotta G., Mettivier V., Zuffa E., Montanari M., de Vivo A., Bonini A., Galieni P., Carella A. M., Guidi S., Michieli M., Olivieri A., Bosi A. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in acute myelogenous leukaemia patients in first complete remission: a Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) retrospective study. *Bone Marrow Transpl* 2009, (-): S91 - P449.
  66. Lestuzzi C., Viel E., Tartuferi L., Crivellari D., Lombardi D., Miolo G., Fratino L., Meneguzzo N. Incidence of left ventricular dysfunction after anthracycline chemotherapy in an elderly population. ESC Congress, Barcelona, Spain. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 913
  67. Lestuzzi C., Santini F., De Paoli A., Frustaci S., Viel E., Telesca M., Tartuferi L., Canzonieri V., Mazzucco A.,

- Meneguzzo N. Primary malignant tumors of the heart: which treatment?ESC Congress, Barcelona, Spain. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 182 - P1263.
68. Lestuzzi C., Viel E., Massa L., Tartuferi L., Sinagra G., Lleshi A., Martellotta F., Miolo G., Lombardi D., Meneguzzo N. Anthracyclin-induced cardiomyopathy: long-term follow-up of 106 patients.ESC Congress, Barcelona, Spain. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 545
  69. Lestuzzi C., Gralec R., Viel E., Tartuferi L., Piazza R., Bearz A., Scalone S., Bidoli E., Meneguzzo N., Tomkowski W. Neoplastic pericarditis: comparison of different treatments.ESC Congress, Barcelona, Spain. *Eur Heart J Suppl* 2009, (S11): 913
  70. Lo Re G., Boccalon M., Maruzzi D., Bortolus R., Lenardon O., Marus V., Rustici C., Tumolo S., Garbeglio A., Sulfaro S. A phase II noncomparative study of neoadjuvant (NA) chemohormone therapy (CHT), radical prostatectomy (RP), and postoperative radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) high-risk prostate cancer (HRPC): A monoinstitutional 6-year experience with two NA CHT regimens.ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. *J Clin Oncol* 2009, (15S): Session: Genitourinary Cancer - e16091.
  71. Maffei Rossana, Martinelli Silvia, Santachiara Rita, Rossi Davide, Rigolin Gian Matteo, Fiorcari Stefania, Fontana Marcella, Coluccio Valeria, Leonardi Giovanna, Zucchini Patrizia, Cuneo Antonio, Gattei Valter, Del Poeta Giovanni, Forconi Francesco, Gaidano Gianluca, Torelli Giuseppe, Marasca Roberto. Angiopoietin-2 Plasma Dosage Predicts Time to First Treatment (TTFT) and Overall Survival (OS) in Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Poster Session - 1260.
  72. Magagnoli M., Balzarotti M., Spina M., Pinotti G., Isa L., Giordano L., Navarria P., Licia Siracusano V., Tirelli U., Santoro A. VEBEP and low-dose radiotherapy: a vinorelbine containing therapy for newly diagnosed advanced Hodgkin's lymphoma.11th National Congress of Medical Oncology, Milan. *Ann Oncol* 2009, (Supp 8): viii110 - H15.
  73. Magagnoli M., Balzarotti M., Spina M., Pinotti G., Isa L., Giordano L., Navarria P., Siracusano L. V., Tirelli U., Santoro A. VEBEP and low-dose radiotherapy: a vinorelbine-containing therapy for newly diagnosed advanced hodgkin's lymphoma.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 214 - Hodgkin's Lymphoma - P437.
  74. Marasca R., Maffei R., Martinelli S., Rossi D., Forconi F., Rigolin G. M., Santachiara R., Coluccio V., Zucchini P., Fontana M., Fiorcari S., Del Poeta G., Cuneo A., Gattei V., Gaidano G., Torelli G. Prognostic value of plasmatic levels of angiopoietin 2 in B-CELL chronic lymphocytic leukemia.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 4): 119 - Chronic Lymphocytic Leukemia I - P171.
  75. Mascarin M. Adolescents and Young Adults with Cancer.GEC-ESTRO Conference, Porto, Portugal. *ESTRO Quaterly Newsletter* 2009, (-): 33 - 35.
  76. Massi D., De Giorgi V., Pizzichetta M. A., Maio V., Santucci M., Canzonieri V. Expression of neural crest stem cells markers in cutaneous amelanotic melanomas.22th European Congress of Pathology, Firenze. *Virchows Arch* 2009, (Supp 1): S10 - OP3.5.
  77. Massolino B., Antonione R., Malafronte M., De Cicco M., Biolo G. Intensive insulin therapy increases glutathione synthesis rate in patients with stress hyperglycemia.31st ESPEN Congress, Vienna, Austria. *Clin Nutr* 2009, (suppl 2): 9 - 0017.
  78. Mazza R., Spina M., Magagnoli M., Demarco M., Siracusano L., Castagna L., Giordano L., Tirelli U., Santoro A., Balzarotti M. Intensified CHOP (ICHOP) ± rituximab in primary mediastinal diffuse large B cell lymphoma (PMBCL): the role of doxorubicin/ cyclophosphamide dose-intensity.14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 405
  79. Mazza R., Spina M., Magagnoli M., Demarco M., Siracusano L., Castagna L., Giordano L., Tirelli U., Santoro A., Balzarotti M. Low density lipoprotein receptor protein 4 (LRP4) RS2306029 single nucleotide polymorphism predisposes to transformation of chronic lymphocytic leukemia to richter syndrome.14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 405 - Non-Hodgkin lymphoma - Clinical IV - 1005.
  80. Mazza R., Spina M., Magagnoli M., Demarco M., Siracusano L., Castagna L., Giordano L., Tirelli U., Santoro A., Balzarotti M. Intensified CHOP (ICHOP) +/- Rituximab in primary mediastinal diffuse large B cell lymphoma (PMBCL): the role of doxorubicin/cyclophosphamide dose-intensity.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 4): 61 - Non-Hodgkin's Lymphoma I - P014.
  81. Mazza Rita, Luminari Stefano, Magagnoli Massimo, Spina Michele, Chisesi Teodoro, Pinto Antonio, Federico Massimo, Anastasia Antonella, Chiti Arturo, Michieli Mariagrazia, Angrilli Francesco, Castagna Luca, Marcacci Giampaolo, Giordano Laura, Tirelli Umberto, Santoro Armando, Balzarotti Monica. Pretransplantation PET as Major Prognostic Discriminant in IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine and prednisone) Treated Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma (HL).51st ASH Annual Meeting, New Orleans (USA). *Blood* 2009, (22): Poster Session - 3707.
  82. Michieli M., Manuele R., Rupolo M., Bulian P., Mazzucato M., Abbruzzese L., Rossi F. M., Zanussi S., Tedeschi R.,

- Zanet E., Spina M., Vaccher E., Steffan A., Gattei V., De Marco L., De Paoli P., Tirelli U. Effectiveness of autologous bone marrow transplantation in relapsed or resistant HIV-related lymphomas: a monocentre Italian experience at a national cancer center. Meeting EBMT, Goteborg (Sweden). *Bone Marrow Transpl* 2009, (1): S39 - O261.
83. Muzzati B., Bianchet K., Annunziata M. A. Cancer survivorship: What is it and which quality of life after cancer? 23rd Annual Conference of the European Health Psychology Society in Collaboration with the Italian Society of Health Psychology (SIPSA), Pisa. *Psychology & Health* 2009, (1): 284 - 285.
  84. Muzzati B., Bidoli E., Annunziata M. A. The hospitalized needs of cancer patients: A research in an Italian cancer hospital. 23rd Annual Conference of the European Health Psychology Society in Collaboration with the Italian Society of Health Psychology (SIPSA), Pisa. *Psychology & Health* 2009, (1): 285
  85. Paridaens R. J., Gelber S., Cole B. F., Gelber D., Thurlimann B., Price K., Holmberg S., Crivellari D., Coates A. S., Goldhirsch A., International Breast Cancer Study Group. Evaluation of adjuvant! Online to predict the effect of optimal endocrine therapy (ovarian function suppression plus tamoxifen) for premenopausal breast cancer patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, (20 suppl): 585
  86. Pezzoli A., Cannizzaro R., Pennazio M., Rondonotti E., Bidoli E., Zancanella L., Cantoni F., Brancaccio M. L., Caravelli G., Melina R., Casetti T., Iaquinto G., Chilovi F., Gullini S. Multicenter study of interobserver agreement in describing capsule endoscopy findings. *DDW 2009, Chicago, Illinois. Gastrointest Endosc* 2009, (5): AB372 - W1447.
  87. Pezzoli A., Cannizzaro R., Pennazio M., Rondonotti E., Bidoli E., Zancanella L., Cantoni F., Brancaccio M. L., Caravelli G., Melina R., Casetti T., Iaquinto G., Chilovi F., Gullini S. Multicenter study of interobserver agreement in describing capsule endoscopy findings. XV Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Milano. *Digest Liver Dis* 2009, (Supp 1): S46 - OC14.4.
  88. Pierobon M., Silvestri A., Calvert V., Deng J., Belluco C., Nitti D., Colombatti A., Mammano E., Liotta L., Petricoin E. Use of a prognostic pathway signature for colorectal cancer comprised of EGFR/COX2 and imatinib drug target activation to predict occult metastasis in M0 CRC. ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. *J Clin Oncol* 2009, (15S): Session: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer - 4042.
  89. Pignata S., Scambia G., Savarese A., Sorio R., Breda E., Ferrandina G., Gebbia V., Musso P., Gallo C., Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel (CP) versus carboplatin plus stealth liposomal doxorubicin (CLD) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Activity and safety results of the MITO-2 randomized multicenter trial. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009, (18S): Session: Gynecologic Cancer - LBA5508.
  90. Piselli P., Busnach G., Citterio F., Frigerio M., Arbustini E., Burra P., Pinna A. D., Bresadola V., Ettorre G. M., Buda A., Baccarani U., Lauro A., Cimaglia C., Spagnoletti G., Zanusi G., Lenardon A., Agozzino M., Gambato M., Zanfi C., Miglioresi L., et al. Risk of Kaposi's sarcoma following solid organ transplantation. a multicenter study in 4767 recipients: Italy 1970-2006. 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Paris, France. *Transpl Int* 2009, (Suppl 2): 86 - Session 39. Clinical immunosuppression: side effects and prevention - 0-321.
  91. Porta C., Procopio G., Sabbatini R., Bearz A., Chiappino I., Imarisio I., Guadalupi V., Paglino C., Verzoni E., Ferraris E., Bajetta E. Retrospective analysis of the sequential use of sorafenib and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur Urol* 2009, (Supp 4): 183 - 183.
  92. Porta C., Procopio G., Carteni G., Sabbatini R., Bearz A., Chiappino I., Ruggeri E. M., Lo Re G., Landi L., Calcagno A., Imarisio I., Paglino C., Verzoni E., Guadalupi V., Rizzo M., Canipari C., Bajetta E. Retrospective analysis of the sequential use of the two multi-kinase inhibitors, sorafenib and sunitinib, in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (ARCC). 11th National Congress of Medical Oncology, Milan. *Ann Oncol* 2009, (Supp 8): viii81 - F9.
  93. Rinaldi Andrea, Mian Michael, Rossi Davide, Forconi Francesco, Deambroggi Clara, Spina Valeria, Cencini Emanuele, Sozzi Elisa, Drandi Daniela, Ladetto Marco, Santachiara Rita, Marasca Roberto, Chigrinova Ekaterina, Cavalli Franco M. D., Gattei Valter, Zucca Emanuele, Gaidano Gianluca, Kwee Ivo, Bertoni Francesco. High Resolution Array-CGH Provides New Insights Into the Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Is 8p Loss Worse Than 17p Loss? ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Oral Session - 2339.
  94. Rinaldi Andrea, Mian Michael, Rossi Davide, Forconi Francesco, Deambroggi Clara, Spina Valeria, Cencini Emanuele, Sozzi Elisa, Drandi Daniela, Ladetto Marco, Santachiara Rita, Marasca Roberto, Chigrinova Ekaterina, Cavalli Franco, Gattei Valter, Zucca Emanuele, Gaidano Gianluca, Kwee Ivo, Bertoni Francesco. Identification of New Recurrent Multiple Small Interstitial Deletions Affecting Genes Coding for Kinases in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): a New Pathogenic Mechanism? ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Oral Session - 672.
  95. Ronconi L., Kouodom M. N., Aldinucci D., Dou Q. P., Formaggio F., Fregona D. Gold(III)-based Anticancer Agents: Peptide Derivatives of Sulfur Donor Ligands as Improved Intracellular Drug Transfer and Delivery Systems Supported by Transporter Proteins. ICBIC XIV, Nagoya, Japan. *J Biol Inorg Chem* 2009, (supp 1): S24 - Session: Metal Ions in Drug Design, Neuroscience and Disease - B-11.
  96. Rossi D., Ladetto M., Lobetti Bodoni C., Zucchetto A., Rossi F. M., Gattei V., Gaidano G. CD49D expression and short telomere length interact in chronic lymphocytic leukemia and identify patients at risk of progression and short

- survival.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 4): 29-30 - Chronic Lymphocytic Leukemia - C056.
97. Rossi D., Rasi S., Brusca A., Puma A., Sozzi E., Gattei V., Lauria F., Forconi F., Gaidano G. Low density lipoprotein receptor protein 4 (LRP4) RS2306029 single nucleotide polymorphism predisposes to transformation of chronic lymphocytic leukemia to richter syndrome.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 4): 185-186 - Chronic Lymphocytic Leukemia II - P361.
  98. Rossi D., Rasi S., Brusca A., Puma A., Sozzi E., Gattei V., Lauria F., Forconi F., Gaidano G. Low density lipoprotein receptor protein 4 (LRP4) RS2306029 single nucleotide polymorphism predisposes to transformation of chronic lymphocytic leukemia to richter syndrome.14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 371 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical II - 0923.
  99. Rossi D., Spina V., Cerri M., Rasi S., Deambrogi C., De Paoli L., Laurenti L., Maffei R., Forconi F., Bertoni F., Zucca E., Agostinelli C., Cabras A., Lucioni M., Martini M., Magni M., Deaglio S., Ladetto M., Nomdedeu J. F., Besson C., et al. Stereotyped B-Cell receptor and IGHV4-39 usage represent independent risk factors of chronic lymphocytic leukemia transformation to richter syndrome.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 4): 30 - Chronic Lymphocytic Leukemia - C057.
  100. Rossi D., Spina V., Cerri M., Rasi S., Deambrogi C., De Paoli L., Laurenti L., Maffei R., Forconi F., Bertoni F., Zucca E., Agostinelli C., Cabras A., Lucioni M., Martini M., Magni M., Deaglio S., Ladetto M., Nomdedeu J. F., Besson C., et al. Stereotyped B-Cell receptor and IGHV4-39 usage represent independent risk factors of chronic lymphocytic leukemia transformation to richter syndrome.14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 139 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical I - 0352.
  101. Rossi D., Ladetto M., Lobetti Bodoni C., Zucchetto A., Rossi F. M., Gattei V., Gaidano G. CD49D expression and short telomere length interact in chronic lymphocytic leukemia and identify patients at risk of progression and short survival.14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 142-143 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical I - 0358.
  102. Rossi Davide, Spina Valeria, Deambrogi Clara, Lucioni Marco, Arcaini Luca, Rocque Gabrielle B., Malik Jeffrey T., Chang Julie E., Chigrinova Ekaterina, Nomdedeu Josep F., Forconi Francesco, Marasca Roberto, Besson Caroline, Canzonieri Vincenzo, Paulli Marco, Gattei Valter, Bertoni Francesco, Young Ken H., Gaidano Gianluca. TP53 Mutations, the Most Frequent Genetic Lesion in Richter Syndrome, Represent An Independent Predictor of Survival Post Transformation.ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Oral Session - 670.
  103. Rossi Davide, Rasi Silvia, Tripodo Claudio, Forconi Francesco, Laurenti Luca, Brusca Alessio, Fangazio Marco, Puma Alessia, Sozzi Elisa, Malik Jeffrey T., Nomdedeu Josep F., Marasca Roberto, Gattei Valter, Young Ken H., Pileri Stefano A., Lauria Francesco, Malavasi Fabio, Deaglio Silvia, Gaidano Gianluca. Host Genetic Background and Risk of Richter Syndrome: The Genotype of LRP4 Is An Independent Predictor of Chronic Lymphocytic Leukemia Transformation to Aggressive Lymphoma.ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Poster Session - 2340.
  104. Rossi F. M., Rossi D., Zucchetto A., Bomben R., Dal Bo M., Benedetti D., Tripodo C., Pozzato G., Gaidano G., Del Poeta G., Gattei V. CD49D expression identifies a cll subset with high levels of circulating CD34+ cells with endothelial features.XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 3): S43 - Cellular biology - 4.48.
  105. Rossi F. M., Del Principe M. I., Rossi D., Consalvo M. I., Luciano F., Zucchetto A., Bulian P., Bomben R., Dal Bo M., Benedetti D., Degan M., Gaidano G., Del Poeta G., Gattei V. Evaluation of ZAP-70 expression by mean fluorescence intensity T/B ratio is a more useful prognosticator than percentage of positive cells in chronic lymphocytic leukemia.XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 3): S47-48 - Prognostication - 5.5.
  106. Rossi F. M., Rossi D., Del Principe M. I., Luciano F., Zucchetto A., Bulian P., Irmo Consalvo M. A., Bomben R., Dal Bo M., Benedetti D., Degan D., Gaidano G., Del Poeta G., Gattei V. Evaluation of ZAP-70 expression by mean fluorescence intensity T/B ratio is a more useful prognosticator than percentage of positive cells in chronic lymphocytic leukemia.14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 362 - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Biology II - 0900.
  107. Rossi Francesca Maria, Rossi Davide, Zucchetto Antonella, Bomben Riccardo, Dal Bo Michele, Benedetti Dania, Tripodo Claudio, Pozzato Gabriele, Gaidano Gianluca, Del Poeta Giovanni, Gattei Valter. CD49d Expression Identifies a Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subset with High Levels of Circulating CD34 +Cells Co-Expressing Endothelial Cell Markers.ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Poster Session - 2329.
  108. Rossi Francesca Maria, Del Principe Maria Ilaria, Rossi Davide, Consalvo Maria Irno, Luciano Fabrizio, Zucchetto Antonella, Bulian Pietro, Bomben Riccardo, Benedetti Dania, Dal Bo Michele, Degan Massimo, Gaidano Gianluca, Del Poeta Giovanni, Gattei Valter. ZAP-70 Expression Evaluated by Mean Fluorescence Intensity T/B Ratio Is a



- More Useful Prognosticator Than Percentage of Positive Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Poster Session - 1257.
109. Saleri J., Annunziata M. A., Caminiti C., De Falco F., Filiberti S., Diodati F., Todeschini R., Donati G., Cattaneo M., Passalacqua R. Humanization of cancer care in Italy (HUCARE project): evaluation of an integrated communication/information skills training course for oncology nurses. 11th National Congress of Medical Oncology [Congresso AIOM], Milan, Italy. *Ann Oncol* 2009, (suppl 8): viii21 - B6.
  110. Schiappacassi M. B., Lovat F., Belletti B., Berton S., Colombatti A., Baldassarre G. p27kip1 Expression inhibits glioblastoma growth, invasion and tumor-induced neoangiogenesis. *Clin Exp Metastas* 2009, (7): 922 - C56.
  111. Serpentine S., Alducci E., Del Bianco P., Zotti P., Belluco G., Bernini D., De Salvo G. L., Toppan P., Pucciarelli S. A Prospective Multicenter Study: Psychological Well Being Outcome Related to Multimodal Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer Patients. IPOS 11th World Congress of Psycho-Oncology, Vienna, Austria. *Psycho-oncol* 2009, (suppl 2): S94 - IL2.29.4.
  112. Serraino D., Bruzzone S., Suligo B., De Paoli A., Polesel J., Longo B., Boros S., Piselli P., Dal Maso L., Camoni L., Rezza G. Risk of death among Italian AIDS cases with AIDS-defining cancers in the post-HAART era. *Infect Agent Cancer* 2009, (suppl 2): 025 -
  113. Serraino D., Bidoli E., De Paoli A., De Dottori M., Forgiarini O., De Santis E., De Paoli P., Tirelli U., Zanier L., Fratino L. Temporal patterns in incidence rates of prostate cancer and of lung cancer in senior adults in northeastern Italy. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009, (suppl 1): S57-58 - P112.
  114. Silvestri A., Colombatti A., Calvert V., Deng J. H., Mammano E., Belluco C., De Marchi F., Nitti D., Liotta L., Petricoin E., Pierobon M. Pathway profiling of laser capture microdissected primary colorectal cancer: development of prognostic fingerprint based on functional signal transduction biomarkers. *Clin Exp Metastas* 2009, (7): 911 - C21.
  115. Sozzi M., Serafino A., Consalvo D., De Cesare C., Stefani N., Tonello C., Urban F., Vram A., Bucconi S., De Paoli A., Buri L. Oesophageal eosinophilia, atopic diathesis and helicobacter pylori infection in an endoscopic population of dyspeptic patients. XV Congresso Nazionale delle Malattie Digestive, Milano. *Digest Liver Dis* 2009, (Supp 1): S79 - P10.
  116. Spina M., Chimienti A., Martellotta F., Berretta M., Zanet E., Nigri P. K., Canzonieri G., Bulian P., Tirelli U. Phase II study of intrathecal long acting liposomal cytarabine (depocyte) in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. 11th National Congress of Medical Oncology, Milan. *Ann Oncol* 2009, (Supp 8): viii109 - H8.
  117. Spina M., Antinori A., Bibas M., Re A., Allione B., Mancuso S., Talamini R., Tirelli U. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (pts) with HD and HIV infection (HD-HIV): final results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study. National Congress on "AIDS and related syndromes" 1st International Meeting of Alpe Adria on Migration and HIV, Venezia. HAART and correlated pathologies 2009, (-): 136
  118. Spina M. Terapia dei linfomi HIV correlate. XXIII Anlaids National Congress on "AIDS and related syndromes" 1st International Meeting of Alpe Adria on Migration and HIV, Venezia. HAART and correlated pathologies 2009, (-): 133
  119. Spina M., Chimienti E., Martellotta F., Vaccher E., Berretta M., Zanet E., Lleshi A., Canzonieri G., Bulian P., Tirelli U. Phase II study of intrathecal long acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. National Congress on "AIDS and related syndromes" 1st International Meeting of Alpe Adria on Migration and HIV, Venezia. HAART and correlated pathologies 2009, (-): 163
  120. Spina M., Antinori A., Neri V., Rossi G., Re A., Allione B., Chimienti A., Talamini R., Tirelli U. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (PTS) with HD AND HIV infection (HD-HIV): final results of the italian cooperative group on AIDS and tumors (GICAT) study. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (suppl 2): 33-34 - Hodgkin lymphoma - 0085.
  121. Spina M., Chimienti E., Martellotta F., Berretta M., Zanet E., Nigri P. K., Canzonieri V., Bulian P., Tirelli U. Phase II study of intrathecal long acting liposomal cytarabine (depocyte(p)) in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in HIV-related nonhodgkin's lymphoma. 14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (suppl 2): 169 - Non-Hodgkin lymphoma - Clinical I - 0416.
  122. Spina M., Chimienti E., Martellotta F., Berretta M., Zanet E., Nigri P. K., Canzonieri V., Bulian P., Tirelli U. Phase II study of intrathecal long acting liposomal cytarabine (depocyte(p)) in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in HIV-related nonhodgkin's lymphoma. 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (suppl 4): 57 - Non-Hodgkin's Lymphoma I - P002.
  123. Spina M., Simonelli C., Vaccher E., Jaeger U., Sparano J. A., Talamini R., Tirelli U. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV-related non-hodgkin's lymphomas (NHL). 42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 4): 7 - Non-Hodgkin's Lymphoma I - C001.
  124. Spina M., Antinori A., Neri V., Rossi G., Re A., Allione B., Chimienti A., Talamini R., Tirelli U. VEBEP regimen

- and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (PTS) with HD AND HIV infection (HD-HIV): final results of the italian cooperative group on AIDS and tumors (GICAT) study.42° Congress of the Italian Society of Hematology, Milano. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 4): 213 - Hodgkin's Lymphoma - P433.
125. Spina M., Simonelli C., Vaccher E., Jaeger U., Sparano J. A., Talamini R., Tirelli U. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV-related non-hodgkin's lymphomas (NHL).14° Congress of the European Hematology Association, Berlin, Germany. *Haematol-Hematol J* 2009, (supp 2): 169 - Non-Hodgkin lymphoma - Clinical I - 0418.
  126. Thatcher N., Stroyakovskiy D., Zhou C., Bearz A., Isla D., Griesinger F., Pavlakis N. MO19390 (SAiL): Incidence of hemorrhage with first-line bevacizumab (Bv)-based therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).ASCO Annual Meeting, Orlando, FL. *J Clin Oncol* 2009, (15S): Session: Lung Cancer-Metastatic Lung Cancer - e19000.
  127. Thatcher N., Tsai C. M., Laskin J., Crino L., Pavlakis N., Garrido P., Dansin E., Bearz A., Hirsh V., Griesinger F. MO19390 (SAiL): hypertension in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line bevacizumab plus chemotherapy.13th World Conference on Lung cancer, San Francisco. *J Thorac Oncol* 2009, (suppl 1): S358 - S359.
  128. Tirelli U., Fratino L., Balzarotti M., Uziel L., Giacalone A., Ferreri A., Santoro A., Spina M. 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.10th SIOG Meeting, Berlin, Germany. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009, (suppl 1): S 24 - S 25.
  129. Tirelli Umberto, Fratino Lucia, Balzarotti Monica, Uziel Lilj, Giacalone Annalisa, Ferreri Andres, Santoro Armando, Spina Michele. 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.51st ASH Annual Meeting, New Orleans (USA). *Blood* 2009, (22): Poster Session - 2684.
  130. von Pawel J., Barlesi F., Soria J. C., Bearz A., Barata F., Park K., Zhao Y. D., Chouaki N., Iscoe N., Beppler G., Chiappori A. A phase II, double-blind, randomized study of enzastaurin versus placebo concurrently with pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer.13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco. *J Thorac Oncol* 2009, (suppl 1): S384 - S385.
  131. Zucchetto A., Clagnan E., Serraino D., Forgiarini O., De Santis E., Angelin T., De Dottori M., Zanier L., Franzo A. Screening history of invasive cervical cancer cases in Friuli Venezia Giulia region, Italy. *Tumori* 2009, (5): 604 - 6.3.
  132. Zucchetto A., Benedetti D., Tripodo C., Bomben R., Bossi F., Dal Bo M., Marconi D., Degan M., Del Poeta G., Deaglio S., Gaidano G., Tedesco F., Malavasi F., Gattei V. Monocytes/macrophages are the major targets of the CCL3 chemokine produced by CD38+CD49D+ chronic lymphocytic leukemia cells.XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 3): S31-32 - Cellular biology - 4.16.
  133. Zucchetto A., Vaisitti T., Benedetti D., Bomben R., Dal Bo M., Degan M., Del Poeta G., Gattei V., Malavasi F., Deaglio S. CD38 and CD49D are physically associated on b-cell chronic lymphocytic leukemia cell membrane and cooperate in supporting survival of neoplastic cells.XIII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcelona, Spain. *Haematol-Hematol J* 2009, (Supp 3): S31 - Cellular biology - 4.15.
  134. Zucchetto Antonella, Vaisitti Tiziana, Benedetti Dania, Bomben Riccardo, Dal Bo Michele, Degan Massimo, Poeta Giovanni Del, Gattei Valter, Malavasi Fabio, Deaglio Silvia. CD38 CD49d Are Physically and Functionally Associated in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Cells.ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Oral Session - 357.
  135. Zucchetto Antonella, Benedetti Dania, Tripodo Claudio, Bomben Riccardo, Bossi Fleur, Dal Bo Michele, Marconi Daniela, Degan Massimo, Del Poeta Giovanni, Deaglio Silvia, Gaidano Gianluca, Tedesco Francesco, Malavasi Fabio, Gattei Valter. Monocytes/Macrophages Are the Major Targets of the CCL3 Chemokine Produced by CD38+CD49d+ Chronic Lymphocytic Leukemia Cells.ASH Annual Meeting. *Blood* 2009, (22): Poster Session - 2350.

### **COMUNICAZIONI PUBBLICATE SU VOLUMI DEGLI ATTI**

1. Annunziata M. A., Bianchet K., Muzzati B., Giovannini L., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U. What about psychological wellbeing of long term cancer survivors? 3rd International Cancer Control Conference. Cernobbio, CO, 8-11 Novembre, 2009. Volume degli atti, (-) :68-69 - D-11.
2. Annunziata M. A., Muzzati B., Mella S., Narciso D., Bianchet K., Giovannini L. Misurare la cancer related fatigue in Italia: dati preliminari di validità e affidabilità della traduzione italiana della Revised Piper Fatigue Scale. Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Psicologia, Sezione di Psicologia Dinamico-clinica. Chieti, 18-20 Settembre, 2009. Volume degli atti, (-) :291
3. Annunziata M. A., Muzzati B., Bianchet K., Berretta M., Chimienti E., Lleshi A., Tirelli U. La cancer survivorship:



- condizione di normalità o fase della malattia? XI Congresso Nazionale SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia (evento ECM). Senigallia (AN), 1-3 Ottobre, 2009. Volume degli atti, (-) :181 - 183.
4. Annunziata M. A., Muzzati B., Giovannini L., Bianchet K., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U. The Cancer Survivor Clinic in Aviano (Italy): The first Italian multidisciplinary rehabilitation program for cancer survivors. 3rd International Cancer Control Conference. Cernobbio, CO, 8-11 Novembre, 2009. Volume degli atti, (-) :69 - D-13.
  5. Annunziata M. A., Muzzati B., Altoe G. Verifica della struttura fattoriale dell' Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per contesti oncologici italiani. XV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Psicologia (AIP), sezione di Psicologia Sperimentale. Chieti, 24-26 Settembre, 2009. Volume degli atti, (-) :289
  6. Annunziata M. A., Muzzati B., Bianchet K., Giovannini L., Aguzzoli C., Tirelli U. The Cancer Survivor Clinic: The first Italian multidisciplinary rehabilitation program for cancer survivors. XVII International Conference on Health Promoting Hospitals. Creta, Greece, 6-8 Maggio, 2009. Volume degli atti, (CD-ROM)
  7. Annunziata M. A., Giovannini L., Muzzati B., Bianchet K., Mella S., Narciso D. La valutazione dell'immagine corporea e le sue applicazioni cliniche in oncologia: quali strumenti? Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Psicologia, Sezione di Psicologia Dinamico-clinica. Chieti, 18-20 Settembre, 2009. Volume degli atti, (-) :292
  8. Annunziata M. A., Bianchet K., Giovannini L., Muzzati B., Berretta M., Lleshi A., Tirelli U. La lungosopravvivenza oncologica: condizione di salute o di malattia? XIII Conferenza Nazionale Health Promoting Hospital and Services. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Volume degli atti, (CD-ROM)
  9. Annunziata M. A., Muzzati B., Tunini C., Bidoli E. Psychological distress in cancer patients: A research in an Italian cancer hospital. XVII International Conference on Health Promoting Hospitals. Creta, Greece, 6-8 Maggio, 2009. Volume degli atti, (CD-ROM)
  10. Annunziata M. A. L'istituzione della Struttura Operativa Semplice Dipartimentale (SOSD) di Psicologia Oncologica per la promozione della salute psicoemotiva di pazienti e operatori sanitari. XIII Conferenza nazionale della Rete HPH - L'empowerment della persona come strategia di promozione della salute nei luoghi di cura, nell'integrazione socio-sanitaria e nella comunità. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Atti del convegno, (Sessione parallela III. Promozione della salute mentale) :Sessione: Ruolo di utenti e familiari, lotta al pregiudizio, ruolo della comunità - [http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel\\_id=65&entry\\_id=150](http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel_id=65&entry_id=150)
  11. Barone F., Pin E., Russo M. T., Ruggeri V., Degan P., Pastrello P., Pichierri P., Bignami M., Viel A. Caratterizzazione funzionale di linee cellulari linfoblastoidi derivate da pazienti affetti da poliposi associata al gene Mutyh. VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book,
  12. Bianchet K., Giovannini L., Muzzati B., Mella S., Narciso D., Annunziata M. A. La riabilitazione psico-sociale: il primo Programma italiano per lungoviventi oncologici. XI Congresso Nazionale SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia (evento ECM). Senigallia, AN, 1-3 Ottobre, 2009. Volume degli atti, (-) :32 - 5.
  13. Bianchet K., Mascarini M., Scalone S., Spina M., Capone D., Cirillo S., Muzzati B., Annunziata M. A. L'Adolescente oncologico: quale pratica clinica? XIII Conferenza Nazionale Health Promoting Hospital and Services. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Volume degli atti, (CD-ROM)
  14. Bidoli E., Serraino D., Collarile P., Casetta A., Vit A., Gregoraci G., Barbone F. 75-traffico veicolare ed incidenza del tumore polmonare in Friuli Venezia Giulia, 1995-2005. AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica, nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :245 - Sessione Poster 2: Malattie respiratorie.
  15. Bidoli E., Pelucchi C., Zucchetto A., Negri E., Dal Maso L., Polesel J., Montella M., Franceschi S., Serraino D., La Vecchia C., Talamini R. Carcinoma dell'endometrio e consumo di fibre: studio caso-controllo in Italia. XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :59
  16. Borgna S., Caragnano A., Maestro R., Santarosa M. Down-regulation of BRCA1 expression promotes a stem cell-like phenotype. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 Novembre, 2009. Abstract Book, (-) :33 - P39.
  17. Bortolussi R. Fenomeni di astinenza e dipendenza nel trattamento con oppioidi del dolore cronico da cancro. 7a Riunione Centri di terapia del dolore e cure palliative del Veneto e 4a Riunione Triveneta dei centri di terapia del dolore e cure palliative. Rovigo, 7- 9 Maggio, 2009. Atti del convegno
  18. Bortolussi R. Idromorfone cloridrato a rilascio controllato: farmacologia e clinica. 7a Riunione Centri di terapia del dolore e cure palliative del Veneto e 4a Riunione Triveneta dei centri di terapia del dolore e cure palliative. Rovigo, 7- 9 Maggio, 2009. Atti del convegno
  19. Campagnutta E. Trattamento Chirurgico delle recidive addomino-pelviche del carcinoma endometriale. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre (evento ECM). Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  20. Carreras G., Pizzo A. M., Dal Maso L., Cocco P., Chiu B. C., Seniori Costantini A. 13-meta-analytical approaches for pooling data in multi-centre survival studies. AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica,

- nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :69
21. Caserta L., Giorda G., Bertola G., Breda B., De Piero G., Sopracordevole F., Del Pup L., Zanin G., Calcagnile F., Lucia E., Campagnutta E. Chirurgia del piccolo intestino in pazienti con carcinoma ovarico avanzato o recidivo. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  22. Caserta L., Bertola G., Calcagnile F., Giorda G., De Piero G., Sopracordevole F., Breda B., Lucia E., Campagnutta E. Chirurgia citoriduttiva e chemioipertermia intraperitoneale in pazienti con carcinoma ovarico recidivato. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  23. Chuang S. H., Jenab M., Heck J., Olshan A., Bencko V., Schantz S., Curado M. P., Mates D., McClean M., Daudt A. W., Franceschi S., Zaridze D., Koifman R., Lazarus P., Herrero R., Fabianova E., Dal Maso L., Zhang Z. F., Muscat J., Talamini R., et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. 100th AACR Annual Meeting. Abstract Book, (Abstract on line)
  24. Cognetti G., Tuveri M., D'Orsogna F., Bufalino R., Florita A., Bogliolo A., Truccolo I., De Lorenzo F. Patient Libraries and information Services in Italy . Eahil Workshop, Working with others: Explore, Engage, Extend! Dublin, 3-6 June, 2009. <<http://www.eahil2009.ie/images/Eahil/Images/posters/poster9.pdf>>
  25. Colladel R., Gasparotto D., Bearz A., Marzotto A., Polesel J., Tirelli U., Maestro R. Molecular and clinical determinants of EGFR tyrosine kinase inhibitors response in lung cancer. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 Novembre, 2009. Abstract Book, (-) :55 - P96.
  26. Cupelli E., Della Puppa L., D'Elia A., Damante G., Piga A., Papi L., Bertok S., Amoroso A., Miolo G., Dolcetti R., De Giacomi C., Viel A. Test genetico BRCA1 e BRCA2 e ruolo delle mutazioni founder nell'area del triveneto. XII Congresso Nazionale SIGU. Torino, 8-11 Novembre, 2009. Abstract Book, (-) :- - 337.
  27. Dal Col J., Mastorci K., Bergamin S., Pavan A., Zancai P., Muraro E., Rizzo S., Dolcetti R. Alpha-interferon and retinoic acid combination induces strong antiproliferative and pro-apoptotic effects in mantle cell lymphoma. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 November, 2009. Abstract Book, (-) :10 - 025.
  28. Dal Col J., Mastorci K., Bergamin S., Pavan A., Zancai P., Muraro E., Rizzo S., Dolcetti R. Alpha-Interferon and retinoic acid combination induces strong antiproliferative and pro-apoptotic effects in mantle cell lymphoma. 17th ECDO Conference on Apoptosis. Paris, September 23-26, 2009. Abstract book, (-) :49
  29. Dal Maso L., Lise M., Franceschi S., Buzzoni C. Risultati preliminari di uno studio età-periodo-coorte sui tumori della tiroide in Italia, 1986-2005. XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :29 - 30.
  30. De Paoli A., Angelin T., Forgiarini O., De Dottori M., De Santis E., Polesel J., Fratino L., Tirelli U., De Paoli P., Zanier L., Serraino D. Sopravvivenza nei pazienti anziani con malattie neoplastiche in Friuli Venezia Giulia: 1995-2007. XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :114 - 115.
  31. De Paoli A., Angelin T., Forgiarini O., De Dottori M., De Santis E., Polesel J., Fratino L., Tirelli U., De Paoli P., Zanier L., Serraino D. Sopravvivenza nei pazienti anziani con malattie neoplastiche in Friuli Venezia Giulia: 1995-2007. GRELL 2009. XXXIV Riunione Annuale del Gruppo per l'Epidemiologia e la Registrazione del cancro nei paesi di Lingua Latina. Lugano, Svizzera, 20-22 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :86 - P46.
  32. Del Pup L. Promestriene use is safe even in oncology patients. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre (evento ECM). Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  33. Del Pup L. Trattamento dei disturbi trofici e irritativi vulvovaginali con un lipogel anidro e suo effetto complementare alla terapia estrogenica per via vaginale. 2° Congresso nazionale della Federazione Italiana di Ostetricia e Ginecologia. Come integrare umanizzazione e tecnologia (evento ECM). Torino, 1-3 Dicembre, 2009, (CD-ROM)
  34. Del Pup L., Campagnutta E., Giorda G., De Piero G., Sisto R., Sopracordevole F. Qualità di vita della paziente oncologica. Compliance allo screening e determinanti socio-culturali. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO). Relazioni e Comunicazioni, (LXXXVIII)
  35. Del Pup L. Safety and tolerance of promestriene and its use in oncology patients. 8th European Congress on Menopause (EMAS) - When estrogen replacement therapy has no systemic effects (evento ECM). London, UK, 18th May, 2009. Abstract Book
  36. Del Pup L. Le terapie alternative alla HRT. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre (evento ECM). Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)

37. Del Pup L. How to treat vaginal atrophy and dyspareunia in oncological patients? 13th World Congress on Human Reproduction (evento ECM). Venezia, 5-8 March, 2009. Abstract Book, (CD-ROM)
38. Del Pup L., Giorda G., Lucia E., Caserta L., Camisulli T., Volpe R., Serraino D. What is the best tool to perform vaginal vault cytology in hysterectomized gynaecologic cancer patients? 13th World Congress on Human Reproduction (evento ECM). Venezia, 5-8 March, 2009. Abstract Book, (CD-ROM)
39. Dolcetti R., Martorelli D., Pasini E., Caggiari L., Dal Maso L., Vaccher E, Barzan L., Franchin G., Ghoghini A., Tedeschi R., De Re V., Serraino D., Carbone A., Rosato A., De Paoli P. Interplay between the HLA background and expression of new and old immunogenic EBV targets in nasopharyngeal carcinoma: implications for immunotherapy. 9th National Congress of the Italian Society of Virology (SIV). Orvieto, TR, 7-9 Settembre, 2009. Abstract Book, (-) :49
40. Dolcetti R. Interplay between the HLA background and expression of immunogenic EBV proteins in nasopharyngeal carcinoma: implications for immunotherapy. 4th International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma. Marrakech, Marocco, June 18-20, 2009. Abstract book, (-) :65
41. Finarelli A. C., Lise M., Franceschi S., Sassoli de Bianchi P., Polesel J., Falcini F., Ghinelli F., Dal Maso L., per SHER Study. Prevenzione del tumore alla cervice uterina di donne con HIV in Emilia Romagna. XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :76
42. Fusco M., Scognamiglio P., Giraldi E., Piselli P., Russo Spena S., Maione C., Pisanti F. A., Serraino D. Lack of implementation of HCV vaccination policy in household contacts of carriers of hepatitis B in Italy. Italian population-based, sero-survey on HBV infection. GRELL 2009. XXXIV Riunione Annuale del Gruppo per l'Epidemiologia e la Registrazione del cancro nei paesi di Lingua Latina. Lugano, Svizzera, 20-22 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :113 - 037.
43. Giorda G. Il peritoneal cancer index (pci). Quale strumento di valutazione prognostico nel cancro ovarico in stadio avanzato. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre (evento ECM). Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
44. Giovannini L., Bianchet K., Muzzati B., Narciso D., Mella S., Annunziata M. A. Attenzione e memoria nei lungoviventi oncologici: risultati preliminari di una valutazione neuropsicologica. XI Congresso Nazionale SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia (evento ECM). Senigallia (AN), 1-3 Ottobre, 2009. Volume degli atti, (-) :109
45. Giovannini L., Muzzati B., Narciso D., Mella S., Bianchet K., Annunziata M. A. L'immagine corporea in psicologia oncologica: una rassegna sugli strumenti di valutazione. XI Congresso Nazionale SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia (evento ECM). Senigallia, AN, 1-3 Ottobre, 2009. Volume degli atti, (-) :34-35 - 8.
46. Grando R., Tornietto M., Tommasini C., Polesel J., Cattaruzza C., Cyrbia R., Palese A. Modelli organizzativi assistenziali e ambienti di apprendimento: studio trasversale nelle sedi di tirocinio ospedaliero pordenonesi. Meeting di Primavera: Struttura, qualità e sviluppo della formazione nelle lauree delle professioni sanitarie in Italia ed in Europa. Reggio Emilia, 15-16 Maggio, 2009. Atti, (Abstract dei Poster) :- - 11.
47. Grizzo A., Piccinin S., Rossi S., Dei Tos A. P., Doglioni C., Maestro R. FRA-2 is involved in sarcoma development. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 November, 2009. Abstract Book, (-) :8 - 020.
48. Lise M., Franceschi S., Buzzoni C., Dal Maso L. Incidence of thyroid cancer in Italy between 1986 and 2005. GRELL 2009. XXXIV Riunione Annuale del Gruppo per l'Epidemiologia e la Registrazione del cancro nei paesi di Lingua Latina. Lugano, Svizzera, 20-22 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :41 - 018.
49. Lise M., Dal Maso L., Franceschi S., Buzzoni C. Incidenza dei tumori della tiroide in Italia, 1991-2005: una vera epidemia? AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica, nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :45 - Sessione: Epidemiologia dei tumori I.
50. Lucia E., Giorda G., Bertola G., Breda B., Caserta L., De Piero G., Sopracordevole F., Campagnutta E. La resezione di retto-sigma nel carcinoma ovarico epiteliale. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
51. Lucia E., Giorda G., Bertola G., Breda B., Caserta L., De Piero G., Sopracordevole F., Campagnutta E. La splenectomia nel carcinoma ovarico epiteliale. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
52. Marron M., Boffetta P., Benhamou S., Boccia S., Castellsague X., Chen C., Curado M. P., Dal Maso L., Daudt A. W., Eluf-Neto J., Fabianova E., Fernandez L., Franceschi S., Hayes R., Herrero R., Kelsey K., Koifman R., La Vecchia C., Lazarus P., Levi F., et al. Alcohol drinking and the age specific risk of head and neck cancer among younger, middle age and older populations. 100th AACR Annual Meeting. Abstract Book, (Abstract on line)

53. Mascarin M., Bianchet K., Capone D., Cirillo T., Annunziata M. A., Suter N., Truccolo I., Coiro E. L'adolescente oncologico guarito: da paziente a promotore di informazione e salute. XIII Conferenza nazionale della Rete HPH - L'empowerment della persona come strategia di promozione della salute nei luoghi di cura, nell'integrazione socio-sanitaria e nella comunità. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Atti del convegno, (Sessione parallela IV. Empowerment di gruppi target) :Sessione: I gruppi per patologia e disabilità - <[http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel\\_id=65&entry\\_id=150](http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel_id=65&entry_id=150)>
54. Mastorci K., Dal Col J., Bergamin S., Pasini P., Muraro E., Rizzo S., Martorelli D., Ponzoni M., Doglioni C., Dolcetti R. Phospholipid scramblase 1 mediates 9-cis-retinoic acid/interferon- $\alpha$ -dependent apoptosis in mantle cell lymphoma. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 November, 2009. Abstract book, (-) :27 - P23.
55. Montella M., Crispo A., Grimaldi M., Caolo G., Fabrizio G., Manzo P., Ottaviano M., Creazzola S., Bidoli E. Atlante della mortalità nel Sud Italia. XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :96 - 97.
56. Muzzati B., Mella S., Narciso D., Giovannini L., Bomben F., Bianchet K., Annunziata M. A. Lo screening del distress emozionale come prassi: l'esperienza del centro di riferimento oncologico di Aviano. XI Congresso Nazionale SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia (evento ECM). Senigallia, AN, 1-3 Ottobre, 2009. Volume degli atti, (-) :33 - 6.
57. Muzzati B., Mella S., Narciso D., Giovannini L., Bomben F., Bianchet K., Annunziata M. A. Distress emozionale e tumori: il programma di screening al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. XIII Conferenza Nazionale Health Promoting Hospital and Services. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Volume degli atti, (CD-ROM)
58. Muzzati B., Mella S., Narciso D., Bianchet K., Giovannini L., Annunziata M. A. Contributo alla validazione della "Revised Piper Fatigue Scale" per l'ambito oncologico in Italia. XI Congresso Nazionale SIPO - Società Italiana di Psico-Oncologia (evento ECM). Senigallia, AN, 1-3 Ottobre, 2009. Volume degli atti, (-) :33-34 - 7.
59. Oberaigner W., Vittadello F., Tognazzo S., Battisti L., Bellù F., Concin H., Dal Maso L., Ess S., Frick H., Kloker J., Lettner J., Spitale a, Tagliabue G., Tessandori R., Zadnik V. The "cancer mapping in alpine regions 2001-2005" project: preliminary results. GRELL 2009. XXXIV Riunione Annuale del Gruppo per l'Epidemiologia e la Registrazione del cancro nei paesi di Lingua Latina. Lugano, Svizzera, 20-22 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :80 - 032.
60. Pasquotti B. Organizzazione e gestione di un ambulatorio di stoma terapia nel contesto di un Istituto di Ricerca Oncologica. XIII Conferenza nazionale della Rete HPH - L'empowerment della persona come strategia di promozione della salute nei luoghi di cura, nell'integrazione socio-sanitaria e nella comunità. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Atti del convegno, (Sessione parallela II: Empowerment del paziente nel processo assistenziale) :Sessione: Informazione, comunicazione e health literacy - <[http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel\\_id=65&entry\\_id=150](http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel_id=65&entry_id=150)>
61. Pastrello C., Pin E., Agostini M., Barana D., Fornasarig M., Tibiletti M. G., Quaia M., Ponz De Leon M., Pucciarelli S., Viel A. Integrated evaluation of unclassified variants in the mismatch repair genes. 3rd Biennial Meeting of InSiGHT (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours). Düsseldorf, June 24-27, 2009. Abstract Book
62. Piccinin S., Tonin E., Pivetta F., Grizzo A., Giuliano A., Sessa S., Maestro R. Twist1 silencing affects the tumorigenic phenotype of sarcoma cell. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 Novembre, 2009. Abstract Book, (-) :27 - P22.
63. Pin E., Quaia M., Tricarico R., Fornasarig M., Genuardi M., Agostini M., Tibiletti M. G., Barana D., Della Puppa L., Viel A. Caratterizzazione di c.933+3A>C (IVS10+3A>C), mutazione di MutYH particolarmente frequente nella popolazione del triveneto. VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book
64. Pizzo A. M., Talamini R., Negri E., Vineis P., Coviello E., Gorini G., Seniori Costantini A. Effects of lifestyles on survival from non-Hodgkin lymphoma (NHL). AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica, nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :50 - Sessione: Epidemiologia dei tumori 1.
65. Pizzo A. M., Talamini R., Negri E., Vineis P., Coviello E., Gorini G., Seniori Costantini A. Effects of lifestyles on survival from non-Hodgkin lymphoma (NHL). InterLymph 2009 (International Lymphoma Epidemiology Consortium). Vancouver, Canada, July 19-22, 2009. Abstract Book
66. Pizzo A. M., Dal Maso L., Talamini R., Vineis P., Coviello E., Miccinesi G., Gorini G., Seniori Costantini A. Effects of lifestyles on survival from non-Hodgkin lymphoma (NHL). Combined meetings of the International Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma and Multiple Myelom Consortia. Abstract Book
67. Polesel J., Franceschi S., Piselli P., Paci E., Suligoi B., Dal Maso L. Tumori nelle persone con AIDS nell'era delle terapie antiretrovirali altamente efficaci (1997-2004). XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :27 - 28.
68. Polesel J., Dal Maso L., Franceschi S., Bruzzone S., Paci E., Zucchetto A., Pennazza S., De Paoli A, Lise M.,



- Suligo B., Rezza G, Serraino D. Tumori nelle persone con AIDS nell'era delle terapie antiretrovirali altamente efficaci:incidenza e mortalità. AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica, nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :51 - Sessione: AIDS, malattie infettive e vaccinazioni.
69. Poletto E., D'Elia A., Viel A., Puglisi F., Di Loreto C., Damante G. Performance del modello BRCAPRO come strumento predittivo per la presenza di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2. XII Congresso Nazionale SIGU. Torino, 8-11 Novembre, 2009. Abstract Book, (-) :- - 336.
  70. Quaia M., Viel A., Fornasari M., Dolcetti R., Coiro E., Mella S., Narciso D., Annunziata M. A. L'empowerment del paziente nel counselling genetico in un Istituto oncologico. XIII Conferenza Nazionale Health Promoting Hospital and Services. Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. Volume degli atti, (CD-ROM)
  71. Roncadin M., Sartor G., Massarut S., Trovò M., Arcicasa M., Mileto M., Candiani E., Capra E., Baldassarre G., Trovò M. G. La technique TARGIT (targeted intraoperative radiotherapy-radiotherapie intra opératoire ciblée) avec le système intrabea, dans le cancer du sein: aspects clinique, physiques et de radioprotection. Montauban 2009. 48 Journées Scientifiques. Innovation et benefices therapeutiques: quelles limites? Marseille, 3-5 Juin, 2009. Abstract book, (-) :67
  72. Rossi S., Gasparotto D., Toffolatti L., Sartor C., Gallina G., Marzotto A., Talamini R., Mazzoleni G., Bearzi I., Messerini L., Cantaloni C., Barbareschi M., Maestro R., Dei Tos A. P. Microscopic gastrointestinal stomal tumors (MICGIST): clinicopathological and molecular analysis of 85 cases. CTOS 15th Annual Meeting. Miami Beach, Florida, November 5-7, 2009. Abstract Book, (-) :71 - 39300.
  73. Rossi S., Lorenzetto E., Piccinin S., Dei Tos A. P., Maestro R., Modena P. SMARCB1/INI1 inactivation in VAES-BJ sarcoma cell line. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era". Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 Novembre, 2009. Abstract Book, (-) :43 - P66.
  74. Santarosa M., Borgna S., Maestro R. Breast cancer cell lines characterized by EMT and CD44+CD24-phenotype. EMBO Molecular Medicine Workshop: "Invasive Growth: a genetic Programme for Stem Cell and Cancer". Torino, 10-12 Settembre, 2009. Abstract Book, (-) :57
  75. Serraino D., Carrieri M. P., Busnach G., Citterio F., Longo B., Arbustini E., Burra P., Bellelli S., De Juli E., Angeletti C., Pradier C., Dal Maso L., Piselli P., Rezza G. Immunesuppression and cancer risk:an epidemiological study in HIV-positives and in transplant persons in Italy and France. 10th European AIDS Conference/EACS. Abstract Book
  76. Sopracordevole F. Il controllo di qualità in patologia cervicovaginale. Diagnosi e terapia del tratto genitale inferiore. IV° corso teorico pratico (evento ECM), Alassio, 7-9 maggio, 2009. Atti, (CD-ROM)
  77. Sopracordevole F. La microinvasione vera o sospetta - gestione e terapia. Diagnosi e terapia del tratto genitale inferiore. IV° corso teorico pratico (evento ECM), Alassio, 7-9 maggio, 2009. Atti, (CD-ROM)
  78. Sopracordevole F. Gestione della VAIN. Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore ed endometriale. VIII° corso di aggiornamento (evento ECM), Modena, 14-16 maggio 2009. Atti, (CD-ROM)
  79. Sopracordevole F. Trattamento della CIN. Neoplasie e infezioni genitali - approccio multidisciplinare (evento ECM), Taverna di Catanzaro, 25-26 Settembre, 2009. Atti, (CD-ROM)
  80. Sopracordevole F. La patologia vulvare non neoplastica e la VIN. Patologia genitale infettiva e neoplastica del basso tratto genitale femminile II° corso (evento ECM). Cogolo di Pejo (TN), 19-21 aprile, 2009. Atti, (CD-ROM)
  81. Sopracordevole F. Diagnosi precoce e schemi terapeutici. Neoplasie e infezioni genitali - approccio multidisciplinare (evento ECM), Taverna di Catanzaro, 25-26 Settembre, 2009. Atti, (CD-ROM)
  82. Sopracordevole F. Trattamento della CIN-AIS. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  83. Sopracordevole F. La neoplasia vulvare intraepiteliale e microinvasiva. Patologia del tratto genitale inferiore nell'era del vaccino anti HPV (evento ECM), Trento, 23 Giugno, 2009. Atti, (CD-ROM)
  84. Sopracordevole F. Il carcinoma della vulva. Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore ed endometriale. VIII° corso di aggiornamento (evento ECM), Modena, 14-16 maggio 2009. Atti, (CD-ROM)
  85. Sopracordevole F. Tumori ovarici: diagnosi precoce e schemi terapeutici. Neoplasie e infezioni genitali - approccio multidisciplinare (evento ECM), Taverna di Catanzaro, 25-26 Settembre, 2009. Atti, (CD-ROM)
  86. Sopracordevole F. Atelier di vulvologia, attività pratica. Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore ed endometriale.VIII° corso di aggiornamento (evento ECM), Modena, 14-16 maggio 2009. Atti, (CD-ROM)
  87. Sopracordevole F. Il trattamento conservativo del carcinoma microinvasivo. Patologia del tratto genitale inferiore: il trattamento a radiofrequenza in regime ambulatoriale e di day surgery (evento ECM), Asti, 15-17 Ottobre, 2009. Atti, (CD-ROM)
  88. Sopracordevole F., Cigolot F., Petrillo E., Nicodemo M., Viati P., Cedrone S. HPV e vaccinazione: le conoscenze nei teenagers. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci

- e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
89. Sopracordevole F., Giorda G., De Piero G., Lucia E., Campagnutta E. Laser conization as definitive treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix, endocervical type. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  90. Sopracordevole F., Cigolot F., Lucia E., Buttignol M., Busetto F. Awareness on HPV infection and vaccination among women attending to screening pap smear or colposcopy clinic. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - 50° Congresso AOGOI. Emozione Donna - Tra Luci e Ombre. Bari, 28-31 Ottobre, 2009, Relazioni e Comunicazioni, (LXXXV Congresso SIGO; CD-ROM)
  91. Sopracordevole F. Conservative treatment of microinvasive adenocarcinoma of the cervix. 13th World Congress on Human Reproduction. Venezia, 5-8 March, 2009. Abstract Book, (CD-ROM)
  92. Talamini R., Polesel J., Negri E., Dal Maso L., Bosetti C., Zucchetto A., De Paoli A, Bidoli E., Boz G., Gallus S., Tavani A., Franceschi S., La Vecchia C., Serraino D. 21-Fumo di tabacco, consumo di alcol e abitudini alimentari e rischio di tumore del pancreas: uno studio caso-controllo italiano. AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica, nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :77 - Sessione Poster 1: Epidemiologia dei tumori.
  93. Tibiletti M. G., Viel A., Pastrello C., Chiaravalli A. M., Furlan D., Carnevali I., Capella C. Mutazione omozigote di Msh6 in una famiglia con sindrome di lynch a trasmissione recessiva. VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book
  94. Tognazzo S., Oberaigner W., Vittadello F., Battisti L., Bellù F., Concin H., Dal Maso L., Ess S. M., Frick H., Kloker J., Lettner J., Spitale a, Tagliabue G., Tessandori R., Zakelj M. Il progetto "Cancer Mapping in Alpine Regions 2001-2005": dati preliminari. AIRTUM. Abstract Book, (-) :42
  95. Tricarico R., Pin E., Lucci-Cordisco E., Panza A., Pedroni M., Piepoli A., Ponz De Leon M., Viel A., Genuardi M. Aplotipi associati alle mutazioni p.Tyr179Cys e p.Gly396Asp nel gene Mutyh nella popolazione italiana. VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book
  96. Tricarico R., Mareni C., Ciambotti B., Nardone V., Gentile A., Lucci-Cordisco E., Pedroni M., Piepoli A., Ponz De Leon M., Varesco L., Viel A., Genuardi M. Alterazioni somatiche del gene Kras in pazienti con mutazioni mono e bi-alleliche di Mutyh. VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book
  97. Urso E., Agostini M., Pucciarelli S., Mammi I., Viel A., Moretto I., Nitti D. Variables which influence the treatment of patients with attenuated polyposis coli. VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book,
  98. Urso E., Agostini M., Pucciarelli S., Mammi I., Viel A., Moretto I., Nitti D. Soft tissue sarcomas and hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome: formulation of an hypothesis. 3rd Biennial Meeting of InSiGHT (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours). Düsseldorf, June 24-27, 2009. Abstract Book,
  99. Viel A., Pastrello C., Pin E., Chiaravalli A. M., Capella C., Cupelli E., Frigerio A., Tibiletti M. G. Ricorrenza di una duplicazione nel 3'UTR del gene MSH6 in 5 famiglie: è una mutazione founder di significato patogenetico? VIII Congresso Nazionale AIFEG (Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali). Roma, 29-30 Ottobre, 2009. Abstract Book
  100. Zucchetto A., Clagnan E., Serraino D., Forgiarini O., De Santis E., Angelin T., De Dottori M., Zanier L., Franzo A. Storia di screening delle donne con cancro della cervice in Friuli Venezia Giulia. AIE XXXIII Congresso Annuale: Fare epidemiologia nella clinica, nella prevenzione e nell'organizzazione sanitaria. Le reti di epidemiologia si incontrano. Modena, 22-24 Ottobre, 2009. Abstract Book, (-) :144 - Sessione: Screening oncologici.
  101. Zucchetto A., Clagnan E., Serraino D., De Santis E., Forgiarini O., Angelin T., De Dottori M., Zanier L., Franzo A. Storia di screening delle donne con cancro della cervice in Friuli Venezia Giulia. GRELL 2009. XXXIV Riunione Annuale del Gruppo per l'Epidemiologia e la Registrazione del cancro nei paesi di Lingua Latina. Lugano, Svizzera, 20-22 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :33 - 015.
  102. Zucchetto A., Clagnan E., Serraino D., De Santis E., Forgiarini O., Angelin T., De Dottori M., Zanier L., Franzo A. Storia di screening delle donne con cancro della cervice in Friuli Venezia Giulia. XIII Riunione Scientifica Annuale Associazione Italiana Registri Tumori. Siracusa, 6-8 Maggio, 2009. Abstract Book, (-) :71 - 72.



## COMUNICAZIONI ORALI

---

1. Aldinucci D., Fregona D. Antitumoral gold(III) complexes with oligopeptides, Dalla sinergia con UniPD e WSU a un brevetto internazionale. CRO incontra impresa, Aviano, PN, 24 Aprile, 2009.
2. Annunziata M. A. Progetto HUCARE: “La relazione di aiuto con il malato oncologico”. Corsi di Formazione per infermieri (evento ECM), 21-22 Marzo, 18-19 Aprile, 23-24 e 30-31 Maggio, 20-21 Giugno, 29-30 Agosto, 26-27 Settembre, 17-18 Ottobre, 21-22 Novembre, 2009.
3. Annunziata M. A. Introduzione alla Relazione d’aiuto: tecniche comunicative efficaci per il benessere del paziente e dell’operatore sanitario. Corso di Formazione medici, infermieri, fisioterapisti, psicologi, ostetrici (evento ECM), Azienda per i Servizi Sanitari n° 3 “Alto Friuli, 27-28 Marzo, 15-16 Maggio, 2009.
4. Annunziata M. A. Il paziente portatore di stomia enterica: l’assistenza infermieristica di natura tecnica, educativa e relazionale. Corso di formazione (evento ECM), Aviano, PN, 23 Febbraio, 18 Maggio, 2009.
5. Annunziata M. A. Progetto HUCARE: “La comunicazione con il malato oncologico”. Corsi di formazione per medici (evento ECM), 6-7-8 Marzo, 3-4-5 Aprile, 8-9-10 Maggio, 5-6-7 Giugno, 4-5-6 Settembre, 6-7-8 Novembre, 2009.
6. Annunziata M. A. Le tecniche di comunicazione efficace: la relazione empatica; “Role-Playing Volontario-Paziente”. Corso di Formazione al Volontariato Oncologico – ANGOLO Onlus, Aviano, PN, 24 Gennaio, 2009.
7. Annunziata M. A. Formazione degli insegnanti coinvolti nel Progetto Scuola-Ospedale. 26 Maggio, 18 Giugno, 2009.
8. Annunziata M. A. La Comunicazione. Corso di formazione per Collaboratori di Studio di MMG – FIMMG e Fondo pensioni, San Giorgio di Nogaro, UD, 20 Febbraio, 2009.
9. Annunziata M. A. Attività di sostegno e formazione per Volontarie ANDOS (Associazione Nazionale Donne Operate al Seno) - Comitato di Pordenone.
10. Annunziata M. A. Il tempo della riabilitazione. Congresso SIPO: Psiconcologia: un ponte tra scienza e coscienza (evento ECM), Padova, 21 Maggio, 2009.
11. Annunziata M. A. Le problematiche psicologiche della persona stomizzata. La riabilitazione della persona con stomie intestinali: un percorso di cura e di empowerment (evento ECM), Aviano, 19 settembre 2009. 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?TI=annunziata>>
12. Annunziata M. A. L’istituzione della SOS Dipartimentale di Psicologia Oncologica per la promozione della salute psicoemotiva di pazienti e operatori sanitari. XIII Conferenza nazionale della Rete HPH - L’empowerment della persona come strategia di promozione della salute nei luoghi di cura, nell’integrazione socio-sanitaria e nella comunità (evento ECM), Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. <[http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel\\_id=65&entry\\_id=150](http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel_id=65&entry_id=150)>
13. Annunziata M. A. Educare le abilità comunicativo-relazionali nei contesti sanitari. Corso di formazione per medici (evento ECM), Aviano, PN, 29-30 Gennaio, 2009.
14. Annunziata M. A. The Cancer Survivor Clinic: the first Italian multidisciplinary rehabilitation program for cancer survivors. 11th European Congress of Psychology (evento ECM), Oslo, 11 July, 2009.
15. Battiston M., Cozzi M. R., Mazzucato M., Lombardi E., Deana R., De Marco L. Il Ruolo della Serotonina nell’Adesione ed Attivazione Piastrinica in condizioni di Flusso. X Riunione Gruppo Studio Piastrine, Termoli, 4-6 ottobre, 2009.
16. Bianchet K. Aspetti psicosociali della malattia oncologica nel bambino e nell’adolescente in Area Giovani. Corso di Formazione al Volontariato Oncologico - ANGOLO Onlus, Aviano, PN, 17 Gennaio, 2009.
17. Bianchet K. Anticorpi monoclonali nel trattamento del carcinoma colo rettale. Trento, 6 Marzo, 2009.
18. Biason P. Farmacogenetica e personalizzazione delle terapie. Convegno sul Carcinoma dell’ovaio: aggiornamenti terapeutici, Aviano, PN, 27 Novembre, 2009.
19. Biason P., Cecchin E., De Mattia E., Zanusso C., Antonini-Canterin A., Hattinger C. M., Scotlandi K., Serra M., Toffoli G. Poster presentation-Polimorfismi di XPD correlati alla sopravvivenza in pazienti affetti da steosarcoma. 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Udine, 11-14 ottobre, 2009.
20. Biason P. Pharmacogenomics approach in the choice of treatment. 4th STAR meeting, Bologna, 10 Dicembre, 2009.
21. Borsatti E., Cimitan M. Contribution of PET/CT with FET in Posttherapy Surveillance of Gliomas. 6th Alpe Adria Symposium, Portschach, Austria.
22. Borsatti E. Patologia non neoplastica. Workshop teorico pratico in ecografia tiroidea, Pordenone, 27 Giugno, 2009.
23. Bortolussi R. Moderatore. 5° Congresso Regionale Cure Palliative nel veneto, 2° Convegno SICP di Macroarea Nord Est (evento ECM), Albarella, 2 Ottobre, 2009.
24. Bortolussi R. Terapia del dolore, supporto nutrizionale e gestione dei presidi. Convegno: New nei tumori testa e

- collo (evento ECM), Vivaro, PN, 26 Settembre, 2009.
25. Bortolussi R. Moderatore: Possibili scelte tra la vita e la morte. (evento ECM), Aurisina, TS, 19 Giugno, 2009.
  26. Bortolussi R. ... Relazione annuale assemblea Regionale Società Italiana di Cure Palliative sez. Friuli Venezia Giulia, San Daniele, UD, 5 Marzo, 2009.
  27. Bortolussi R. La continuità assistenziale nelle Cure Palliative precorsi e criticità. Convegno Annuale della Società di Cure Palliative sez. F.V.G. (evento ECM), Osoppo, UD, 12 Dicembre, 2009.
  28. Bortolussi R. Incidenza, valutazione e trattamento del dolore nei pazienti con problemi cognitivi: "la sofferenza di chi non può raccontare". Discussione Casi Clinici (evento ECM), Aviano, PN, 5-12-19 Ottobre, 2009.
  29. Bortolussi R. Il Trattamento del dolore nel paziente ambulatoriale e domiciliare. Il palliare: il prendersi cura dei malati oncologici terminali. Centro Studi Cure Palliative "Franco Gallini" Via di Natale (evento ECM), Aviano, PN, 27 Marzo, 2009.
  30. Bortolussi R. La continuità di Cura nelle Terapie Palliative domiciliari. Convegno Annuale della Società Italiana di Cure Palliative sez. F.V.G (evento ECM), Osoppo, UD, 12 Dicembre, 2009.
  31. Bortolussi R. Terapia del dolore: accompagnamento alla morte nella terminalità oncologica. Corso di aggiornamento di Cure Palliative (evento ECM), Palmanova, UD, 15-16-17 Giugno, 13-15 Ottobre, 2009.
  32. Bortolussi R. Il trattamento dei sintomi difficili nella terminalità. I sintomi difficili nel paziente oncologico a fine vita. Centro Studi Cure Palliative "Franco Gallini" Via di Natale (evento ECM), Aviano, PN, 22 Maggio, 2009.
  33. Boz G., Giorda G. Chirurgia radicale e radioterapia intraoperatoria (IORT) nel cancro della portio. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  34. Brusadin G. Advances and challenges in Radiation Protection of Patients. Autorità de Suretè Nucleaire, International Conference on Modern Radiotherapy, Versailles, 2-4 dicembre, 2009.
  35. Bulian P. Moderatore. Corso di Citomorfologia del midollo osseo, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone, 3-5 dicembre, 2009.
  36. Buonadonna A. ... Expert Opinion Meeting, Roma, 17-18 Dicembre, 2009.
  37. Buonadonna A. ... From Pharmacogenetics to personalized cancer therapy, Aviano, 14 Dicembre, 2009.
  38. Buonadonna A. ... New Oncologic Responsibilities for the Management of Peritoneal Surface Malignancy, Aviano, PN, 25 Settembre, 2009.
  39. Calcagnile F., Bertola G. Chemioipertermia nelle recidive del cancro ovarico. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  40. Campagnutta E., Talamini R. Introduzione e Moderazione. Tumori femminili ormonosensibili e stile di vita: come prevenirli e cosa fare dopo i trattamenti oncologici, Aviano, PN, 19 Novembre, 2009.
  41. Campagnutta E. Moderatore. Convegno Nazionale AOGO del Friuli Venezia Giulia. Le linee guida: suggerimenti o dogmi?(evento ECM), Villa Manin di Passariano, Codroipo, UD, 12 Settembre, 2009.
  42. Campagnutta E., Giorda G., De Piero G., Sopracordevole F., Calcagnile F., Breda B., Lucia E., Bertola G. Insegnamento e attività pratica di sala operatoria con partecipazione a turno agli interventi. Discussione in diretta di: Live surgery. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  43. Campagnutta E., Caserta L. Trattamento forme iniziali del cancro della portio uterina. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  44. Campagnutta E. Moderatore: Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici. (evento ECM), Castello di Aviano, PN, 27 Novembre, 2009.
  45. Campagnutta E., . Moderatore. Ormoni e tumori femminili:analisi di argomenti critici e controversi e indicazioni per la pratica (evento ECM), Aviano, PN, 27 Marzo, 2009.
  46. Campagnutta E., Caserta L. Chirurgia radicale (I° e II° chirurgia) del cancro ovarico. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica (evento ECM), Aviano CRO, PN, 16-20 Marzo, 9-13 Novembre 2009.
  47. Candiani E. ... Il Carcinoma della Mammella nel Veneto. Prevenzione diagnosi e terapia, Cittadella Padova, 2-3 Aprile, 2009.
  48. Candiani E. ... Focus sul Carcinoma Mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. VI edizione, Pordenone, 22-23 gennaio 2009.
  49. Cannizzaro R. Il cancro del colon retto: La prevenzione. Convegno: Up to date sulle patologie e disturbi funzionali del basso tratto digerente (evento ECM), Villasimius, (CA), 21-23 Maggio, 2009.
  50. Cannizzaro R. GEP: work up clinico. Convegno: Onco-Endo-Net FVG 2009 (evento ECM), San Daniele del Friuli, (UD), 17 Aprile, 2009.

51. Cannizzaro R. Patologie del tratto gastrointestinale superiore: novità terapeutiche: nausea, vomito e dolore in oncologia GI: vecchie e nuove terapie. Malattie del fegato e dell'apparato digerente: novità terapeutiche (evento ECM), Avellino, 27-28 Novembre, 2009.
52. Cannizzaro R. Le nuove tecniche diagnostiche per immagine: effectiveness nella pratica clinica. Corso Post-congressuale SIGE - AIGO. XV Congresso nazionale delle malattie digestive (evento ECM), Milano, 28 Marzo-01 Aprile, 2009.
53. Cannizzaro R. Small bowel neoplasm. Congresso: Eage postgraduate course on gastrointestinal and liver oncology (evento ECM), Roma, 12-14 Febbraio, 2009.
54. Cannizzaro R. Diagnosi e terapia dei danni gastrointestinali ed epatici da chemio e/o radioterapia. XV Congresso nazionale delle malattie digestive (evento ECM), Milano, 28 Marzo-01 Aprile, 2009.
55. Cannizzaro R. Colangiocarcinoma: nuovi approcci: Ruolo del gastroenterologo. Joint Meeting AIGO-AIOM-AIRO-SIGE. XV Congresso nazionale delle malattie digestive (evento ECM), Milano, 29 Marzo, 2009.
56. Cannizzaro R. Casi difficili in endoscopia digestiva e in gastroenterologia. Primo congresso delle società scientifiche gastroenterologiche - endoscopiche del Friuli Venezia Giulia (evento ECM), Udine, 12 Dicembre, 2009.
57. Cannizzaro R. Il follow-up del paziente celiaco. Stato dell'arte su celiachia e tumori. Congresso IBD & C malattie infiammatorie dell'intestino e celiachia (evento ECM), Grado, 28 Maggio, 2009.
58. Cannizzaro R. Oncologia in gastroenterologia: dove siamo, dove dovremmo essere. 7° Campus AGGEI associazione giovani gastroenterologici (evento ECM), Orvieto, 22-23 Ottobre, 2009.
59. Cannizzaro R. L'ecoendoscopia interventistica terapeutica. 2° corso nazionale di formazione in ecoendoscopia per medici ed infermieri IEC/SIED (evento ECM), Torino, 29-30 Ottobre, 2009.
60. Cannizzaro R. ... Congresso: 3° European meeting of EGEUS and EUS cytopathology group, Barcellona, 16-19 Settembre, 2009.
61. Cannizzaro R. Malattie digestive: Danni gastrointestinali da farmaci. I giornate Piemontesi di Medicina Clinica - Già V giornate cuneesi di medicina interna. La medicina clinica nel terzo millennio (evento ECM), Cuneo, 1-2 Ottobre, 2009.
62. Cannizzaro R. Macro and microenvironment and gastrointestinal cancer. Workshop on gastrointestinal oncology, Porto Ercole, 24-25 Settembre, 2009.
63. Cannizzaro R. Nuove strategie e nuove problematiche in gastroenterologia. Oncologia gastroenterologica (evento ECM), Napoli, 9-10 Ottobre, 2009.
64. Cannizzaro R. Obesità & MRGE: epidemiologia e clinica. Corso MRGE: una patologia di peso (evento ECM), Castello di Aviano (PN), 26 Novembre, 2009.
65. Cannizzaro R. Problemi controversi nelle MRGE: black or white? Convegno: Exploring new directions for difficult patients in Gastroenterology (evento ECM), Venezia, 19-21 Giugno, 2009.
66. Cannizzaro R. L'enteroscopia con videocapsula: quale ruolo nella diagnosi e follow up nei tumori del piccolo intestino. Algoritmo nei tumori del tenue. IV congresso nazionale videoendoscopia con capsula (evento ECM), Caltanissetta, 18-20 Giugno, 2009.
67. Cannizzaro R. Attualità e dibattiti: Endoscopia operativa in particolari setting oncologici. "Grandi dibattiti e controversie nei tumori gastrointestinali (seconda edizione) (evento ECM), Cremona, 6 Novembre, 2009.
68. Cannizzaro R. Progresso nella globale gestione delle patologie neoplastiche dell'esofago e dello stomaco. 7° International meeting in gastroenterology and hepatology (evento ECM), Firenze, 12-14 Novembre, 2009.
69. Cannizzaro R. Anatomia normale e patologica radiale e lineare di colon retto e regione anale. 2° Corso Nazionale di formazione in ecoendoscopia per medici ed infermieri IEC/SIED (evento ECM), Padova, 25-26 Giugno, 2009.
70. Cannizzaro R. ... Joint Meeting IEC - AIGO/SIED/SIGE "XV Congresso nazionale delle malattie digestive" (evento ECM), Milano, 31 Marzo, 2009.
71. Cannizzaro R. Profilassi dell'epatite B in pazienti immunocompromessi. IX Riunione Nazionale "Tumori in nHIV in Era HAART (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 16 Gennaio, 2009.
72. Cannizzaro R. La richiesta appropriata nella diagnostica di laboratorio. Marcatori tumorali: le evidenze scientifiche (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 22 Ottobre, 2009.
73. Cannizzaro R., De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Maiero S., Canzonieri V. KIR/HLA genotype associated with complicated celiac disease. GASTRO 2009, London (UK), 21-25 November 2009.
74. Cannizzaro R. Trattamento della malattia avanzata. Congresso: Tumori neuroendocrini gastrointestinali (evento ECM), San Vito al Tagliamento, (PN), 30 gennaio, 2009.
75. Canzonieri V. ... Corso di Senologia Interventistica: B3,C3 che fare? (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 9-10 ottobre, 2009.
76. Canzonieri V. Correlazioni anatomico-patologiche e imaging funzionale. Diagnostica per immagini in oncologia:

- presente e futuro della Medicina Nucleare (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 19 dicembre, 2009. 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>>
77. Canzonieri V. Coordinatore. Evento formativo: I tumori neuroendocrini al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano: la ricerca che cura (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 23-24 ottobre, 2009.
  78. Canzonieri V. Moderatore. Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 27 novembre, 2009.
  79. Canzonieri V. Coordinatore/Responsabile. Incontro scientifico AIOM-SIAPEC: La terapia personalizzata nel NSCLC: un approccio multidisciplinare, Aviano CRO, (PN), 2 Ottobre, 2009.
  80. Canzonieri V. Cytological findings in GISTs. 3rd European Meeting of EGEUS and EUS Cytopathology Group, Barcellona (Spain), September 17th, 2009.
  81. Cecchin E., De Mattia E., Biason P., Sartor F., Lupo F, Tiribelli C., Toffoli G. Poster presentation-UGT1A1 promoter polymorphisms as predictive markers of hepatocellular carcinoma development . Joint Cold Spring Harbor Laboratory/Wellcome Trust Conference "Pharmacogenomics & personalized medicine" Conference Centre, Hinxton Cambridge UK, September 12 - 15, 2009.
  82. Cecchin E. Pharmacogenetics for individualizing dosing: clinical utility. Convegno: Dalla farmacogenetica alla terapia personalizzata dei tumori, Aviano, PN, 14 Dicembre, 2009. 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=toffoli>>
  83. Cecchin E. Genetic profiles of radiotherapy individualization. Convegno: Dalla farmacogenetica alla terapia personalizzata dei tumori, Aviano, PN, 14 Dicembre, 2009. 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>>
  84. Cecchin E. La diagnostica molecolare in farmacologia e radioterapia. Attività seminariale promossa dalla Facoltà di Farmacia dell'Università di Padova, Padova, 15 maggio, 2009.
  85. Cecchin E., De Mattia E., Biason P., Visentin M., Zanusso C., Sartor F., Lupo F, Tiribelli C., Toffoli G. Poster presentation-Polimorfismi nel promotore di ugt1a1 come markers predittivi dello sviluppo di epatocarcinoma. 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Udine, 11-14 ottobre, 2009.
  86. Coiro E., Da Pieve L., Zanette E. Associazioni di volontariato: insostituibili compagne di viaggio nel percorso di cura empowerment del paziente oncologico. XIII Conferenza nazionale della Rete HPH - L'empowerment della persona come strategia di promozione della salute nei luoghi di cura, nell'integrazione socio-sanitaria e nella comunità, Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. <[http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel\\_id=65&entry\\_id=150](http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel_id=65&entry_id=150)>
  87. Corona G. La Spettrometria di Massa a Triplo Quadrupolo in ambito clinico e tossicologico. Zola Predosa, BO, 31 Marzo, 2009.
  88. Corona G., Elia C., Casetta B., Toffoli G. Poster presentation-Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Method To Rapid Asses the Irinotecan Metabolic Phenotype. Mass Spec Europe. Congresso Europeo, Barcelona, Spain, 5-6 November, 2009.
  89. Corona G., Visentin M., Miolo G, Sorio R., Toffoli G. Poster presentation-Variabilità farmacocinetica e sviluppo di neuropatia periferica in pazienti con carcinoma ovarico in trattamento con carboplatino e paclitaxel. 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia , Udine, 11-14 ottobre, 2009.
  90. Costa M., Del Pup L., Manno M. Moderatore: Esercitazione in gruppi di lavoro - I parte, II parte. Lettura critica di articoli scientifici e discussione comune. Metodologia della ricerca clinica in infertilità (evento ECM), Mogliano Veneto, (TV), 4-5 Dicembre, 2009.
  91. Cozzi M. R., Battiston M., Mazzucato M., Jandrot-Perrus M., Ruggeri Z. M., De Marco L. Calcium Signaling Elicited by Glicoproteins (GP)Ib-IX-V, GPVI and Integrin  $\alpha 2 \beta 1$  during platelet Adhesion to Collagen under flow. XXII Congress International Society on Thrombosis and Haemostasis, Boston, July 11-16, 2009.
  92. Cozzi M. R., Battiston M., Mazzucato M., Lombardi E., De Marco L. Il ruolo dei segnali di calcio nell'adesione piastrinica in condizioni di flusso. X Riunione Gruppo Studio Piastrine, Termoli, 4-6 ottobre, 2009.
  93. Crivellari D. Ormonoterapia nel carcinoma mammario: Hot Topics nel carcinoma mammario. Mestre, Venezia, 22-23 Maggio, 2009.
  94. Crivellari D. La nuova opzione terapeutica nella malattia avanzata ErbB2+. Piacenza, 14 Maggio, 2009.
  95. Crivellari D. La nuova opzione terapeutica nella malattia avanzata ErbB2+. Udine, 5 Giugno, 2009.
  96. Crivellari D. Chemotherapy. Seminari in oncologia-breast, Aviano, PN, 28 Maggio, 2009.
  97. Crivellari D. Capecitabina e trattamento in associazione. Evergreen: dalle evidenze di efficacia alla pratica clinica. Padova, 20 Aprile, 2009.



98. Crivellari D. La terapia ormonale. Convegno AIOM. La multidisciplinarietà in oncologia, Mogliano Veneto, Treviso, 12-13 Febbraio, 2009.
99. Crivellari D. Novità di San Antonio e San Gallen per le pazienti triplo negative. 3° Incontro scientifico annuale del gruppo interdisciplinare di patologia mammario, Bolzano, 19 Marzo, 2009.
100. Crivellari D. La nuova opzione terapeutica nella malattia avanzata ErbB2+. ToGetErb - La nuova opzione terapeutica nel ca mammario. Brescia, 5 Maggio, 2009.
101. Crivellari D. Chemioterapia adiuvante. Nuove acquisizioni sul carcinoma della mammella: novità da San Antonio e da San Gallo, Trento, 3-4 Aprile, 2009.
102. Crivellari D. La nuova opzione terapeutica nella malattia ErbB2+. ToGetErb - La nuova opzione terapeutica nel ca mammario. Peschiera, 12 Giugno, 2009.
103. Crivellari D. CRIS-Capecitabina: il suo ruolo nel carcinoma del seno. Sirmione, 13 Ottobre, 2009.
104. Crivellari D. L'esperienza in Italia con lapatinib: EAP. Nuove Frontiere terapeutiche del tumore mammario ErbB2+. Roma, 2-3 Ottobre, 2009.
105. Crivellari D. Update degli studi clinici nel paziente anziano: la terapia del ca mammario negli stadi iniziali. XI Congresso Nazionale AIOM, Milano, 13 Ottobre, 2009.
106. Crivellari D. La capecitabina in combinazione con la terapia biologica CRIS-Capecitabina: il suo ruolo nel carcinoma del seno. Sirmione, 16-17 Ottobre, 2009.
107. Crivellari D. PFS vs OS: dalla metodologia alla pratica clinica. Mantova, 13-14 Novembre, 2009.
108. Crivellari D. Le piccole molecole. Patologo e Oncologo: sinergie interdisciplinari nel trattamento del carcinoma mammario. Montecchio Maggiore, 29 Settembre, 2009.
109. Crivellari D. Trattamento della donna in postmenopausa: gli studi in adiuvante con inibitori delle aromatasi Confronti sulla terapia medica del carcinoma mammario. Mogliano Veneto, Treviso, 24 Giugno, 2009.
110. Crivellari D. Impiego dei taxani nel trattamento delle pazienti con ca mammario N0. Progetto Alice. Udine, 2 Ottobre, 2009.
111. Da Ponte A., Maiero S, Talamini R., De Re V., Cannizzaro R. Poster presentation-Blood donation and iron deficiency: another possible face of celiac disease. Gastro 2009, London, UK, 21-25 November, 2009.
112. Danussi C. EMILIN1 deficiency promotes skin tumorigenesis by triggering proliferation signaling pathways. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era", Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 Novembre, 2009.
113. Dassie A. Practical aspects in Planning Optimization. Pediatrics: the experience of Aviano. Mediterranean Tomotherapy Symposium, Milano, 27 aprile, 2009.
114. Dassie A. Tomoterapia: dosimetria con rivelatori esterni e rivelatori integrati. VI Congresso Nazionale AIFM, Reggio Emilia, 16 - 19 settembre, 2009.
115. De Cicco M. Utilizzo dei port in radiologia. Master Universitario di primo e secondo livello "Accessi Venosi" Anno Accademico 2008-2009 (evento ECM), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, 12 Maggio, 2009.
116. De Cicco M. Il Processo di accreditamento all'eccellenza al CRO di Aviano: l'esperienza dei team di autovalutazione. Il processo di autovalutazione dei team di senologia, oncologia medica e Oncologia Chirurgica, CRO Aviano, (PN), 23 maggio, 2009.
117. De Cicco M. Diagnosi delle infezioni da catetere: stato dell'arte. Convegno Nazionale: Risk management e cost management nell'impianto e nella gestione dell'accesso venoso centrale (evento ECM), Cremona, 2-3 dicembre, 2009.
118. De Giacomi C. Chi deve ritenersi ad aumentato rischio genetico per i tumori e cosa può fare. Trieste, 20 Novembre, 2009.
119. De Marchi F., Bertola G., Breda B. Chirurgia intestinale, epatica e splenica in corso di trattamento del cancro ovarico. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
120. De Mattia E., Zanusso C., Biason P., Visentin M., Boffo S., Bisetto S. Ruolo della farmaco genetica nella predizione del rapporto tossicità/efficacia in chemioterapia antitumorale: l'esempio dei polimorfismi UGT. 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Udine, 11-14 Ottobre, 2009.
121. De Re V., Simula M., Canzonieri V., Marin M., De Zorzi M., Caggiari L., Maiero S, Cannizzaro M. A. PPAR signalling pathway is involved in cd-associated inflammation V. Gastro 2009, London, UK, 21-25 November, 2009.
122. De Re V., Cannizzaro R., Canzonieri V., Maiero S., Cecchin E., Caggiari L., De Mattia E., Pratesi C., De Paoli P., Toffoli G. Analysis of MTHFR 677T segregation in gastric cancer and in subjects with a family history of gastric cancer. Gastro 2009, London, UK, 21-25 November, 2009.
123. De Re V. ... CRO Incontra Impresa, Aviano, PN, 10 Giugno, 2009.
124. De Re V. I tumori neuroendocrini al centro di Riferimento Oncologico. I Tumori Neuroendocrini al Centro di

- Riferimento Oncologico di Aviano: la ricerca che cura, Aviano, PN, 23 Ottobre, 2009. 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 re>>
125. De Re V. Multi-biomarker diagnostic profile to identify early gastric cancers in high risk population. International Scientific Committee Meeting, Aviano, PN, 9 Febbraio, 2009.
  126. De Re V. Correlazioni molecolari e patologiche nei linfomi non-Hodgkin. Tumori in HIV in era HAART - IX Riunione Nazionale, Aviano, PN, 16 Gennaio, 2009.
  127. De Re V., Cannizzaro R., Canzonieri V., Cecchin E., Caggiari L., De Mattia E., Pratesi C., De Paoli P., Toffoli G. Analisi della prevalenza della mutazione MTHFR 677T nel cancro gastrico e nei familiari di I grado per cancro gastrico. XV Congresso Nazionale delle Malattie Digestive MIC, Milano Convention Center (Fiera Milano City), 28 Marzo, 1 Aprile, 2009.
  128. Del Pup L. Come trattare farmacologicamente le metrorragie disfunzionali? Come gestire le perdite ematiche vaginali anomale (evento ECM), Aviano, CRO PN, 27 Febbraio, 2009.
  129. Del Pup L. ... Tumori femminili ormonosensibili e stile di vita: come prevenirli e cosa fare dopo i trattamenti oncologici (evento ECM), Aviano, PN, 19 Novembre, 2009.
  130. Del Pup L. Epidemiologia e diagnosi del cancro endometriale. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Oncologia Ginecologica (evento ECM), Aviano, PN, 16-20 Marzo 2009.
  131. Del Pup L. HRT cancro mammario e del colon-retto. Società Italiana Ginecologia della Terza Età. Scuola permanente di aggiornamento sulla menopausa (evento ECM), Moreno, Brindisi, 11-14 Novembre 2009.
  132. Del Pup L. Trattamenti dell'infertilità e rischio oncologico. Fertilità e tumori nella donna: quale strategia? (evento ECM), Mestre Venezia, 25 Settembre, 2009.
  133. Del Pup L. Come modificare i meccanismi endocrino-metabolici che danno origine ai tumori ormonosensibili? Corso di endocrino-oncologia ginecologica. Ormoni e tumori femminili. Analisi di argomenti critici o controversi e indicazioni per la pratica clinica (evento ECM), CRO, Aviano (PN), 27 Marzo, 2009. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica; <<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=del pup>>
  134. Del Pup L. La contraccezione ormonale ed il rischio tumorale: meccanismo d'azione, epidemiologia e rilevanza clinica. Fattori di rischio del carcinoma della mammella. 3° Congresso Nazionale S.I.C. - 1° Congresso Nazionale SMIC. Donna, sessualità e contraccezione (evento ECM), Modena, 7-9 Maggio, 2009.
  135. Del Pup L. ... Induzione dell'ovulazione e rischio di Ca mammario, Padova, 17 Febbraio, 2009.
  136. Del Pup L. Carcinoma mammario e apparato riproduttivo: Interventi sulla fertilità [Fertility drug and risk of breast cancer]. Dal focus 2009: aggiornamenti sul carcinoma mammario (evento ECM), Aviano CRO, PN, 25 Marzo, 2009. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica; <<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=del pup>>
  137. Del Pup L. ... Riunioni di Area Scharper. Attualità della Terapia ormonale Sostitutiva, Sesto San Giovanni, Maggio, Ottobre, 2009.
  138. Del Pup L. Patologia mammaria e riproduzione. Progressi delle Procedure e Riflessioni. IX Corso di aggiornamento di Procreazione Medicalmente Assistita (evento ECM), Trieste, 8-9 Ottobre, 2009.
  139. Del Pup L. Casi clinici, discussione e consenso sui temi controversi. Corso di endocrino-oncologia ginecologica. Ormoni e tumori femminili. Analisi di argomenti critici o controversi e indicazioni per la pratica clinica, CRO, Aviano (PN), 27 Marzo, 2009.
  140. Del Pup L. Come trattare i sintomi climaterici nelle pazienti con neoplasie ormonosensibili? Corso di endocrino-oncologia ginecologica. Ormoni e tumori femminili. Analisi di argomenti critici o controversi e indicazioni per la pratica clinica (evento ECM), CRO, Aviano (PN), 27 Marzo, 2009. Accessibile dal sito del CRO alla voce Archivio letteratura grigia dalla pagina della Biblioteca Scientifica; <<http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/isis.asp?T1=del pup>>
  141. Del Pup L. Carcinoma della mammella e contraccezione ormonale. Trattamento delle menopausa nelle pazienti con cancro mammario (evento ECM), Mestre VE, 23 Gennaio, 2009.
  142. Del Pup L. Moderatore: Dieta e supplementazione dietetica. XIII Week-end Clinico. Tumori Ginecologici e della Mammella: Stile di Vita, Ormoni e Riproduzione (evento ECM), Castrocaro Terme, FC, 6-7 Novembre, 2009.
  143. Del Pup L. Interventi sulla fertilità e cancro mammario. Focus sul Carcinoma Mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. VI edizione (evento ECM), Pordenone, 22-23 gennaio 2009.
  144. Del Pup L. Nuovi estro-progestinici. Istruzioni per l'uso. Le Metrorragie (evento ECM), Mestre, VE, 20 Febbraio, 2009.
  145. Del Pup L. La fertilità nelle situazioni "limite" o difficili. Iperestrogenismo dopo malattia oncologica. 1° Congresso unificato delle Società Italiane di Medicina della Riproduzione. I Gameti (evento ECM), Riccione, RN, 28-30 Maggio, 2009.



146. Del Pup L. Moderatore: Ormoni e probiotici. VII Corso di Aggiornamento Nazionale Itinerante A.GI.CO.: Infezioni Urogenitali . Dalla prevenzione alla terapia (evento ECM), Lignano Sabbiadoro UD, 15 Maggio, 2009.
147. Del Pup L. Novità in tema di terapia ormonale sostitutiva. 1° Congresso di Medicina Estetica - Friuli Venezia Giulia (evento ECM), Casello di Guardia, Porcia, PN, 24 Gennaio, 2009.
148. Dolcetti R. EBV e tumori del rinofaringe. Convegno: Carcinomi avanzati della testa e del collo, Aviano (PN), 22 Maggio, 2009.
149. Dolcetti R. Vaccino idiotipico: brevetto Italiano ed Internazionale. Convegno: CRO incontra impresa. Tech Transfer e ricerca oncologica, Aviano (PN), 24 aprile, 2009.
150. Dolcetti R. Moderatore: Satellite symposium innovative technologies. 51° Annual Meeting of the Italian Cancer Society: "Cancer research in the technological post-industrial era", Sesto San Giovanni, Milano, 23-26 Novembre, 2009.
151. Dolcetti R. Terapie innovative. La donazione di sangue, cellule staminali, cordone ombelicale, un'opportunità e una risorsa, Aviano (PN), 3 Ottobre, 2009. 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?TI=dolcetti>>
152. Dolcetti R. Terapie innovative. Trapianto di cellule staminali emopoietiche: dalla donazione alla terapia cellulare, Aviano (PN), 4 Giugno, 2009.
153. Dolcetti R. Terapie innovative. Corso di Aggiornamento: Applicazioni In Bio-Medicina: Clinica e Laboratorio, Aviano (PN), 26 Maggio, 2009.
154. Dolcetti R. Sviluppo di vaccini idiotipici per studi di fase I/II di immunoterapia "subset specifica" per pazienti con disordini linfoproliferativi a cellule B. Sviluppo della rete oncologica nazionale per il progresso della ricerca sanitaria.
155. Dolcetti R. New evidence strengthening the relevance of LMP-1 and BARTF1 as critical therapeutic targets for EBV-related malignancies. European Epstein-Barr virus meeting.
156. Dolcetti R. Ruolo di BARTF1 quale nuovo bersaglio antigenico per l'implementazione delle strategie di immunoterapia per le neoplasie EBV-correlate. 37th Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia (evento ECM), Torino, 11-14 Ottobre 2009.
157. Dolcetti R. Linfomi in HIV: un futuro per l'immunoterapia? IX Riunione Nazionale: Tumori in HIV in ERA HAART, Aviano, (PN), 16 Gennaio 2009.
158. Dolcetti R. Aspetti applicativi emergenti delle analisi immunologiche applicate alla microbiologia. 38th Congresso Nazionale dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani, Rimini, 17-20 Novembre 2009.
159. Drigo A., Trovò M. G. Impiego del software Planned Adaptive in Tomoterapia. IX Corso Partenopeo di Radioterapia, Napoli, 8-9 Giugno, 2009.
160. Drigo A., Abu Rumeileh I. Treatment planning in Tomoterapia. IX Corso Partenopeo di Radioterapia, Napoli, 8-9 giugno, 2009.
161. Durante C. La malattia trombotica nella patologia neoplastica. Corso di aggiornamento (evento ECM), Aviano, PN, 04 Aprile, 2009.
162. Frustaci S. Regressione tumorale completa dopo chemioterapia. Metastasi epatiche da carcinoma colonrettale, Trieste, 5 Giugno, 2009.
163. Frustaci S. ... Integrazione multidisciplinare nei GIST, Milano, 11-12 Maggio, 2009.
164. Frustaci S. ... Incontro advisory Bevacizumab CRC, Milano, 9 Giugno, 2009.
165. Frustaci S. Coordinatore alla sessione: Carcinoma del colon retto metastatico, una malattia 2 prospettive: il paziente potenzialmente operabile. Il tumore del colon retto, Verona, 4 Luglio, 2009.
166. Frustaci S. Le basi biologiche della terapia con anti EGFR. Anticorpi monoclonali nella neoplasia del colon-retto: innovazione tra presente e futuro, Mortegliano, 15 Giugno, 2009.
167. Frustaci S. ... Anticorpi monoclonali nel trattamento del carcinoma colon rettale, Trento, 6 Marzo, 2009.
168. Frustaci S., Buonadonna A., Miolo G. Protocolli in atto presso l'Oncologia Medica. Riunione Friuli/Veneto: protocollo cooperativo sarcomi, Pordenone, 6 Febbraio, 2009.
169. Frustaci S., Buonadonna A., Miolo G. Protocolli in atto presso l'Oncologia Medica di I - II - III linea nel GIST. Riunione Friuli/Veneto: protocolli di I-II-III linea nel GIST, Pordenone, 27 Marzo, 2009.
170. Frustaci S. La produzione scientifica ISG 2008. XIII Riunione Scientifica Italian Sarcoma Group, Torino, 20-21 Aprile, 2009.
171. Frustaci S. Moderatore: Update congressi e letteratura 2008. Onco-Endo NET FVG 2009, S. Daniele del Friuli, UD, 17 Aprile, 2009.
172. Frustaci S. Il ruolo della chemioterapia negli stadi II. Focus sul carcinoma colo rettale, Udine, 10 Luglio, 2009.
173. Frustaci S. ... Sarcoma dei tessuti molli, Padova, 16 Ottobre, 2009.

174. Frustaci S. ... XI Congresso Nazionale di Oncologia Medica, Milano, 10-13 Ottobre, 2009.
175. Frustaci S. ... I° Workshop di endocrinologia oncologica, Villa Manin, Passariano di Codroipo, UD, 30-31 Ottobre, 2009.
176. Frustaci S., Buonadonna A. ... Convegno: Tumore Neuroendocrini, Pordenone, 23-24 Ottobre, 2009.
177. Frustaci S. ... Riunione gruppo ISG: protocollo I linea sarcomi parti molli, Milano, 8 Ottobre, 2009.
178. Frustaci S., Buonadonna A., Miolo G. Protocolli in atto presso l'Oncologia Medica sul carcinoma gastrico. Riunione Friuli/Veneto: carcinoma gastrico, Pordenone, 11 Settembre, 2009.
179. Gattei V. ... Seminario: Microambiente in leucemia linfatica cronica, Istituto Regina Elena, Dipartimento di Patologia Umana; Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica; Roma, 23 Giugno, 2009.
180. Gattei V. ... Seminario: Interazioni microambientali e comportamento clinico in leucemia linfatica cronica, Università degli Studi "La Sapienza", Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia; Roma, 22 Giugno, 2009.
181. Gattei V. Co-Chairman della Sessione: Anticorpi Monoclonali in Onco-Ematologia: dall'uso diagnostico/prognostico a quello terapeutico. VI Congresso Nazionale Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale SIciCS, Catania, 6-8 Maggio, 2009.
182. Gattei V. CD49d: marcatore prognostico con valenza terapeutica in leucemia linfatica cronica. VI Congresso Nazionale Società Italiana di Citometria Clinico-Sperimentale SIciCS, Catania, 6-8 Maggio, 2009.
183. Gattei V. ... Seminario: Interazioni microambientali e comportamento clinico in leucemia linfatica cronica, Università degli Studi di Ferrara; Dipartimento di Morfologia ed Embriologia; Ferrara, 19 Novembre, 2009.
184. Gattei V. Chairman. Meeting: Highlight in Oncology, Aviano CRO, (PN), 11 Febbraio, 2009.
185. Gattei V. Responsabile Scientifico. Meeting preparativo alla organizzazione del IX Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshop and Conference (Balcelona 2010), Aviano CRO, Pordenone, 22 Maggio, 2009.
186. Gattei V. Responsabile Scientifico. Secondo Brainstorming su leucemia linfatica cronica e dintorni, Aviano CRO, Pordenone, 13 Febbraio, 2009.
187. Gattei V. ... Seminario: Microambiente in leucemia linfatica cronica, Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Patologia Umana; Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica; Palermo, 13 Marzo, 2009.
188. Gattei V. ... Meeting generale Rete Nazionale di Bio-Informatica Oncologica (RN-BIO) - "Problemi biologici specifici nell'analisi di profili di espressione genica", Università degli Studi di Catania, 13 Giugno, 2009.
189. Giacomini M. Il rischio infettivo in endoscopia: il reprocessing della strumentazione endoscopica - elementi di struttura, processo, esito. (evento ECM), Pordenone, 21 Febbraio, 2009.
190. Giacomini M. Il rischio infettivo in endoscopia: il reprocessing della strumentazione endoscopica - elementi di struttura, processo, esito. (evento ECM), Vittorio Veneto, 14 Novembre, 2009.
191. Giacomini M. ... Convegno: Nursing nella malattie infiammatorie croniche intestinali (evento ECM), Grado, 2 Ottobre, 2009.
192. Giorda G., Lucia E. Trattamento forme localmente avanzate del cancro della portio. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
193. Giorda G. ... Come gestire le perdite ematiche vaginali anomale "terapie conservative o isterectomia? Esperienze cliniche a confronto e proposta di protocolli condivisi." (evento ECM), Aviano, CRO, PN, 20 Febbraio, 2009.
194. Giorda G. Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici. Approccio neoadiuvante. Castello di Aviano, PN, 27 Novembre, 2009 (evento ECM).
195. Guglielmini G., Cozzi M. R., Battiston M., Mazzucato M., Gresele P., De Marco L. Characterization of platelet Nitric oxide production triggered by platelet adhesion under flow using image sequence analysis. XXII Congress International Society on Thrombosis and Haemostasis, Boston, July 11-16, 2009.
196. Lestuzzi C. Complicanze cardiovascolari in oncologia: ieri ed oggi. La gestione delle problematiche. (evento ECM), Napoli, 25-26 Marzo, 2009.
197. Lestuzzi C. Secondo workshop Ecocardiografia, dal caso clinico alla revisione della bibliografia. (evento ECM), Palmanova, UD, 26 Febbraio, 2009.
198. Lestuzzi C. ... 40° Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO, Firenze, 4-7 Giugno, 2009.
199. Lestuzzi C. ... XIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare, Milano, 8-10 Settembre, 2009.
200. Lestuzzi C. Aggiornamenti in tema di miocarditi e pericarditi. Corso (evento ECM), Pordenone, 24 Novembre, 2009.
201. Lestuzzi C. Tossicità cardiovascolari e loro trattamento. Convegno: Il trattamento del paziente con carcinoma renale (evento ECM), Aviano, PN, 11 Settembre, 2009.
202. Lestuzzi C. Il trattamento del RCC: efficacia, tollerabilità e tossicità del trattamento con TKI. (evento ECM), Milano, 13-14 Novembre, 2009.
203. Lorenzon E., Schiappacassi M., Marastoni S., Todaro F., Perin V., Colombatti A., Mongiat M. Characterization

- of the extracellular matrix glycoprotein MULTIMERIN2 involvement in angiogenesis. Gordon Conference (Angiogenesis), Salve Regina University, Newport, RI, USA, 2-7 Agosto, 2009.
204. Maestro R. Minifocus sul carcinoma mammario: Top 10 San Antonio Breast Cancer Symposium 2008, Biology. Dal Focus 2009: Aggiornamenti sul carcinoma mammario (evento ECM), Aviano CRO, (PN), 25 Marzo, 2009. 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=maestro>>
  205. Maestro R., Santarosa, M. ... Focus sul Carcinoma Mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza: VI edizione (evento ECM), Pordenone, 22-23 Gennaio, 2009.
  206. Maestro R. ... Princess Margareth Hospital, Toronto, 6-10 Dicembre, 2009.
  207. Maestro R. ... 15ht Annual CTOS meeting, Miami, 5-7 Novembre, 2009.
  208. Maggino T, Del Pup L. Diagnosi, stadiazione e trattamento del cancro dell'endometrio. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Oncologia Ginecologica (evento ECM), Aviano CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  209. Magri M. D. Effetti collaterali delle nuove terapie nel carcinoma mammario. Focus sul carcinoma mammario. Assistenza e Ricerca Clinica in Senologia, II edizione, Pordenone, 22 Gennaio, 2009.
  210. Massarut S. ... Convegno Interregionale AIOM: La multidisciplinarietà in oncologia, Mogliano Veneto TV, 12-13 Febbraio, 2009.
  211. Massarut S. ... Corso di Senologia Interventistica, Aviano CRO, PN, 9-10 Ottobre, 2009.
  212. Massarut S. I margini di resezione chirurgica. Seminari in Oncologia al CRO di Aviano, Aviano CRO, PN, 28 Maggio, 2009. 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>>
  213. Massarut S. Terapia pre-operatoria del carcinoma mammario: aspetti chirurgici. Dal focus 2009: aggiornamenti sul carcinoma mammario, Aviano, CRO PN, 25 Marzo, 2009. 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>>
  214. Massarut S. ... Focus sul Carcinoma Mammario: aggiornamenti basati sull'evidenza. VI edizione, Pordenone, 22-23 gennaio 2009.
  215. Mazzucato M. Le cellule staminali emopoietiche: la normativa vigente. La donazione di sangue, cellule staminali, cordone ombelicale: un'opportunità e una risorsa (evento ECM), Aviano, PN, 3 Ottobre, 2009. 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>>
  216. Mazzucato M. Trapianto di cellule staminali emopoietiche: dalla donazione alla terapia cellulare. (evento ECM), Aviano, PN, 04 Giugno, 2009.
  217. Mazzucato M. ... CRO incontra impresa, Aviano, PN, 24 Aprile, 2009.
  218. Mazzucato M., Abbruzzese L. Applicazioni in biomedicina: clinica e laboratorio. (evento ECM), Aviano, PN, 12 Maggio, 07 Ottobre, 2009.
  219. Meneguzzo N. La gestione della sindrome coronarica acuta senza persistente sopraslivellamento del tratto ST nel contesto organizzativo provinciale. (evento ECM), Pordenone, 26 Marzo, 2009.
  220. Meneguzzo N. ... Convegno: Paziente oncologico e cuore (evento ECM), S. Daniele del Friuli, UD, 8 Maggio, 2009.
  221. Merlo A., Turrini R., Bobisse S., Zamarchi R., Alaggio R., Barbieri V., Dolcetti R., Zanovello P., Amadori A., Rosato A. Adoptive cell therapy with EBV-specific cytolytic CD4+ T cells: new perspectives from a preclinical mouse model of PTLD. Cellular therapy of cancer symposium ; poster vincitore di un premio indetto da attack consortium e sponsorizzato da miltenyi biotec ltd., Milano, 27-29 Marzo, 2009.
  222. Modena P. Studi Biologici sull'Ependimoma pediatrico. Seminario sul tumore cerebrale pediatrico ependimoma (evento ECM), Milano, 3 Aprile, 2009.
  223. Modena P. La Biologia Molecolare in oncologia anno 2009. Seminario sul ruolo della biologia molecolare in ambito neuro-oncologico (evento ECM), A.S.O. S.Croce e Carle, Cuneo, 19 Giugno, 2009.
  224. Muzzati B. Aspetti psicosociali della malattia oncologica nell'adulto. Corso di Formazione al Volontariato Oncologico - ANGOLO Onlus, Aviano, PN, 17 Gennaio, 2009.
  225. Perin T. Valutazione patologica post-chemioterapia nel carcinoma della mammella. Focus. (evento ECM), Pordenone, 23 gennaio, 2009.
  226. Perin T. ... HER2 Round Table (evento ECM), Tavagnacco (UD), 30 ottobre, 2009.
  227. Perin T. ... Corso itinerante di Senologia Interventistica (evento ECM), Aviano CRO, (PN) , 9-10 Ottobre, 2009.
  228. Perin T. La terapia personalizzata nel NSCLC: un approccio multidisciplinare. (evento ECM), Aviano CRO, (PN) , 2 Ottobre, 2009.
  229. Perin T. Nuove acquisizioni sul Carcinoma Mammario: dalla genomica alla target therapy. (evento ECM), Mestre

- (VE), 16 settembre, 2009.
230. Pizzichetta M. A. Pitfalls in dermatoscopy. Congresso Nazionale di Dermatologia e Venereologia Sidemast, Firenze, 10-13 Giugno, 2009.
  231. Pizzichetta M. A. Melanoma amelanotico. Corso di dermatoscopy. Melanoma: quando la diagnosi è difficile, Roma, 9-10 Luglio, 2009.
  232. Pizzichetta M. A. Melanoma amelanotico. Congresso Nazionale Società Italiana di Dermatologia Chirurgica ed Oncologica, Modena, 14-18 Aprile, 2009.
  233. Pizzichetta M. A. Master management del paziente con melanoma. IMI, Pisa, 21-23 Maggio, 2009.
  234. Pizzichetta M. A. Strategia diagnostica del melanoma nevus-like. 15th Annual meeting of the Italian Melanoma Intergroup, Genova, 18-20 Ottobre, 2009.
  235. Pizzichetta M. A. Amelanotic melanoma. 2° Congress of the International Dermoscopy Society, Barcellona, 12-14 Novembre, 2009.
  236. Pizzichetta M. A. Lesioni rosa. XVIII Congresso Nazionale AIDA, Trieste, 9-12 Settembre, 2009.
  237. Pizzichetta M. A. Lesioni melanocitiche benigne. Corso avanzato di dermatoscopy, Verona, 18-19 Settembre, 2009.
  238. Pizzichetta M. A. Depigmentazione reticolare: studio multicentrico. Congresso annuale AIDNID, Napoli, 19-21 Marzo, 2009.
  239. Pizzichetta M. A. Strutture della dermoscopy. Depigmentazione reticolare. Master in Dermoscopy ed Imaging cutaneo, Gubbio, 2-3 Aprile, 2009.
  240. Ren Kaiser S. Verifiche di dose superficial in vivo con pellicole radiocromiche in trattamenti con Tomoterapia elicoidale e IMRT. VI Congresso Nazionale AIFM, Reggio Emilia, 16-19 settembre, 2009.
  241. Sartor G. Dual Energy IMRT in lesione paratracheale: pianificazione e verifica dosimetrica. VI Congresso Nazionale AIFM, Reggio Emilia, 16-19 settembre, 2009.
  242. Sartor G. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) with Intrabeam System in breast cancer: clinical and physical aspects. Società Francaise De Physique Medicale 48èmes Journées Scientifiques, Montauban, 3-5 giugno, 2009.
  243. Sartor I. Ruolo dell'infermiere di ricerca nella sperimentazione clinica. Siena, 19 Giugno, 2009.
  244. Scalone S. Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici. Caso Clinico. Castello di Aviano, PN, 27 Novembre, 2009.
  245. Scalone S., Sorio R. Terapia Medica dei tumori dell'ovaio. Corso di Chirurgia radicale addomino-pelvica in oncologia ginecologica, Aviano, PN, 16-20 Marzo, 9-11 Novembre, 2009.
  246. Shin E. C., Capone S., Park S. H., Caggiari L., De Re V., Nicosia A., Folgori A., Rehmann B. Oral presentation- Optimized function without maximal activation characterizes vaccine-induced CD8 T cells that protect upon HCV challenge. 16th International Meeting on Hepatitis C virus and related viruses, Nice, France, October 3-7, 2009.
  247. Sopracordevole F., De Piero G. Trattamento del cancro vulvare. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  248. Sopracordevole F. Women's knowledge on hpv and vaccination in Pordenone province, Italy. 25th international papillomavirus conference - clinical and educational workshop, Malmo, Sweden, 8-14 May, 2009.
  249. Sopracordevole F. Conservative treatment in stage ia cervical adenocarcinoma, endo cervical type. 25th International papillomavirus conference – clinical and educational workshop, Malmo, Sweden, 8-14 May, 2009.
  250. Sorio R. Organizzatore. Congresso: Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici, Aviano, PN, 27 Novembre, 2009.
  251. Sorio R. Terapia medica del carcinoma ovarico. Progressi nella terapia dei tumori solidi. Palermo, 27-28 Marzo, 2009.
  252. Sorio R. Carcinoma dell'ovaio: aggiornamenti terapeutici. Castello di Aviano, PN, 27 Novembre, 2009.
  253. Sorio R., Scalone S. Chemioterapia sistemica ed intraperitoneale nel cancro ovarico. Corso di Chirurgia Radicale Addomino-Pelvica in Ginecologia Ginecologica, Aviano, CRO, PN, 9-13 Novembre 2009.
  254. Sorio R. Terapia medica del carcinoma ovarico. Aggiornamenti sulle neoplasie ginecologiche. Padiva, 7 Settembre, 2009.
  255. Spazzapan S. La sedazione terminale –palliativa. Linee guida della SICP e l'esperienza dell'Hospice Via di Natale. Aviano, PN, 22 Maggio, 2009.
  256. Spazzapan S. Onkološke in suportne terapije v bolnici, doma in v hospicu. Per l'Hospic Adria ONLUS. Trieste, 20 Maggio, 2009.
  257. Spazzapan S. Novità in tema di target terapia. Nuove acquisizioni sul carcinoma della mammella: novità da San Antonio e da San Gallo, Trento, 3-4 Aprile, 2009.
  258. Spazzapan S. Aggiornamenti presso l'Hospice Via di Natale: Depressione da cancro. Aviano, PN, Ottobre, 2009.
  259. Spazzapan S. Organizzazione Gestione e Assistenza in Hospice Modelli organizzativi: esperienze a confronto. Fondazione Hospice Maria Teresa Chiantore Seràgnoli Master in Organizzazione Gestione e Assistenza in Hospice, Bentivoglio, Bologna, Marzo, 2009.
  260. Spazzapan S. San Antonio 2008 e San Gallen 2009 Quali ricadute sulla pratica clinica quotidiana in tema di pazienti



- anziane. 3° Incontro scientifico annuale del gruppo interdisciplinare di patologia mammario, Bolzano, 19 Marzo, 2009.
261. Spazzapan S. Dalla chemioterapia alle cure palliative: dal "to cure al to care". Convegno: Palliare: il prendersi cura dei malati oncologici terminali, Aviano, PN, 27 Marzo, 2009.
  262. Spazzapan S. Hospice Via di Natale. Una realtà dal 1996. Udine, 6 Giugno, 2009.
  263. Spessotto A., Danussi C. EMILIN1 role in tumorigenesis and lymphatic metastatic spread e A newly generated functional antibody identifies Tn antigen as a novel determinant in cancer cell-lymphatic endothelium interaction. 3rd International Symposium on cancer metastasis and the lymphovascular system, San Francisco, USA, 6-9 Maggio, 2009.
  264. Tabaro G. Ruolo del data manager nella sperimentazione clinica. Siena, 19 Giugno, 2009.
  265. Toffoli G. Pharmacogenetics for individualizing dosing: clinical utility. Convegno: Dalla farmacogenetica alla terapia personalizzata dei tumori, Aviano, PN, 14 Dicembre, 2009. 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?TI=toffoli>>
  266. Toffoli G. Ruolo della farmaco genetica nella predizione del rapporto tossicità/efficacia in chemioterapia antitumorale: l'esempio dei polimorfismi UGT . 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Udine, 11-14 Ottobre, 2009.
  267. Toffoli G., Zanusso C. Farmacogenetica della cardiotossicità da antracicline. Congresso Complicanze cardiovascolari in oncologia: ieri ed oggi. La gestione delle problematiche, Napoli, 25-26 Marzo 2009.
  268. Toffoli G. Il futuro nella selezione dei pazienti, l'approccio farmaco genomico: te si... te no... te si ....te no.... V Corso Educazionale Giovani Oncologi AIOM, Roma, 19-20 Giugno, 2009.
  269. Toffoli G. Update sull'angiogenesi ad un anno dalla scomparsa di Judah Folkman. Roma, 24 Gennaio, 2009.
  270. Toffoli G. Fattori biologici predittivi di risposta alla chemioterapia nel NSCLC. Convegno la ricerca traslazionale nelle neoplasie pleuro-polmonari: stato dell'arte ed esperienze di ricerca, Parma, 17 Marzo, 2009.
  271. Toffoli G. L'evoluzione della medicina oncologica nell'era dei farmaci a bersaglio molecolare e delle terapie orali: caratteristiche ideali del farmaco orale. Workshop Impiego delle Terapie Orali, Catania, 8-9 Maggio, 2009.
  272. Toffoli G. Nuove acquisizioni: l'apporto della farmaco-genetica. Aggiornamenti 2009 - Nuove acquisizioni sul carcinoma mammario: dalla genomica alla target therapy, Mestre, Venezia, 16 Settembre, 2009.
  273. Toffoli G. Invited Speaker-Pharmacogenetics in cancer: transferring translational research into clinica practice. 3rd Seminar of the Balkan School of Oncology BS-3, Volos, Grecia, 10-12 Settembre 2009.
  274. Toffoli G. ... CRO Incontra Impresa, Aviano, PN, 24 Aprile 2009.
  275. Truccolo I. Esperienze tra i giovani del CRO di Aviano. Forum Mondiale dei Giovani: Diritto di Dialogo, Trieste, 3 Ottobre, 2009.
  276. Truccolo I., Baldo P., Zanini F., Capone D., Michilin N., Giacomello E., Manicone M., Favero D., Mascarin M. Creare un circuito virtuoso fra i pazienti e le organizzazioni: accogliere, informare e produrre materiale informativo per i pazienti. XIII Conferenza nazionale della Rete HPH - L'empowerment della persona come strategia di promozione della salute nei luoghi di cura, nell'integrazione socio-sanitaria e nella comunità, Reggio Emilia, 24-26 Settembre, 2009. <[http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel\\_id=65&entry\\_id=150](http://www.ausl.re.it/HPH/FrontEnd/Home/Default.aspx?channel_id=65&entry_id=150)>
  277. Truccolo I. L'informazione al paziente. Centro di Riferimento Oncologico Aviano. Associazioni di volontariato e CRO insieme per la ricerca che cura, Aviano, 21 Novembre, 2009. <http://www.cro.sanita.fvg.it/asp/isis/lg.htm>
  278. Truccolo I., Biancat R., Annunziata M. A., Zanini F., Capone D., Doliana R., Quaia M., Venturelli M., Martin R., Jorgenssen L., Pressel L., Lollo F. Libri, film, arte e musica: iniziative a più voci, consolidate e in nuce, attive al CRO in collaborazione con il Volontariato, il Coro, il PLAIS e la Biblioteca Civica di Aviano. Centro di Riferimento Oncologico Aviano. Stand by me in ospedale: libri e non solo. Esperienze a confronto (evento ECM), Aviano, 28 Novembre, 2009. 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?TI=truccolo>>
  279. Truccolo I. L'associazionismo come risposta alle esigenze delle istituzioni. Centro Servizi per il Volontariato, Il lavoro del volontariato nell'oncologia, Napoli, 11-12 Dicembre, 2009.
  280. Truccolo I. Banche dati biomediche, IF & Open Access e Archivi made in CRO. L'informazione scientifica in un IRCCS oncologico: formazione all'uso delle risorse informative rese disponibili dalla Biblioteca del CRO, Bibliosan (evento ECM), Aviano, 29 settembre 2009. 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?TI=truccolo>>
  281. Veronesi A. Progressi nella cura del carcinoma mammario. Pordenone, 5 Settembre, 2009.
  282. Veronesi A. Riconoscimento del ruolo del Data Manager e dell'Infermiere di Ricerca nell'ambito del SSN. Siena, 19 Giugno, 2009.
  283. Veronesi A. Markers in Oncologia. Corso per Medici di Medicina Generale, Aviano, PN, 22 Ottobre, 2009.
  284. Veronesi A. Ormonoterapia e Agenti Biologici nel carcinoma mammario. I° Workshop di Endocrinologia

- Oncologica: innovazioni in tema di terapia, Udine, 31 Ottobre, 2009.
285. Veronesi A. Dal Focus 2009 sul carcinoma mammario. Assistenza e Ricerca Clinica in Senologia. II edizione. Ruolo del Data Manager nella sperimentazione clinica, Aviano, PN, 24 Marzo, 2009.
  286. Veronesi A. Ruolo del Data Manager nella sperimentazione clinica. Focus sul carcinoma mammario. Assistenza e Ricerca Clinica in Senologia, II edizione, Pordenone, 22 Gennaio, 2009.
  287. Veronesi A., Crivellari D. ToGetErb - La nuova opzione terapeutica nel carcinoma mammario. Udine, 5 Giugno, 2009.
  288. Veronesi A. L'esperienza del team senologico. Il processo di accreditamento all'eccellenza del CRO di Aviano: l'esperienza dei team di autovalutazione. Aviano, PN, 23 Maggio, 2009.
  289. Viel A. Poliposi Attenuata, Biologia Molecolare. Convegno AFAP. La poliposi adenomatosa familiare attenuata (AFAP) un modello per lo studio della familiarità tumorale (evento ECM), Modena, 2 Dicembre, 2009.
  290. Viel A. Moderatore sessione: Poliposi familiari del colon: aspetti molecolari. VIII Congresso Nazionale A.I.F.E.G. Poliposi familiari del colon: con aspetti molecolari (evento ECM), Roma, 29-30 Ottobre 2009.
  291. Viel A. Moderatore sessione: Parte specialistica. 4° Corso A.I.F.E.G - Corso congiunto A.I.F.E.G/ SIGU. Predisposizione allo sviluppo di tumori gastrointestinali: Il ruolo dei geni a bassa penetranza (evento ECM), Lonigo (VI), 12-13 Maggio, 2009.
  292. Viel A. Genetica e patologia mammaria. IX Corso di aggiornamento: Procreazione Medicalmente Assistita (evento ECM), Trieste, 8-9 Ottobre, 2009.
  293. Viel A. Lettura magistrale: Genetica ed oncogenesi. Congresso Nazionale Nefrologia: Neoplasie e rene (evento ECM), Grado, 15-17 Ottobre 2009.
  294. Viel A. Moderatore sessione: Le sindromi genetiche associate. Convegno: Tumori ereditari del pancreas (evento ECM), Padova, 2 Ottobre, 2009.
  295. Visentin M., Simula M., Sartor F., Petrucco A., De Re V., Toffoli G. Poster presentation-Identificazione di proteine associate al fenotipo "multi-drug resistance" in cellule di adenocarcinoma di colon. 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Udine, 11-14 ottobre, 2009.
  296. Zanusso C. Complicanze cardiovascolari in oncologia: ieri ed oggi. La gestione delle problematiche. Congresso: Farmacogenetica della cardiotoxicità da antracicline, Napoli, 25-26 Marzo 2009.
  297. Zanusso C., Cecchin E., Biason P., De Mattia E., Sartor F., Toffoli G. Nanotecnologie in oncologia: farmacocinetica e farmacogenomica per l'ottimizzazione delle terapie antitumorali. 25° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chemioterapia, Udine, 11-14 ottobre, 2009.
  298. Zanusso C., Cecchin E., Biason P., De Mattia E., Sartor F., Toffoli G. Nanotechnologies and oncology: pharmacokinetics and pharmacogenomics to optimize the antitumor therapies. 2nd PhD Workshop Wittenberg in collaborazione con il Max Planck Institute di Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Berlino), 10 Novembre 2009.
  299. Zotti P. Le famiglie che si prendono cura dei malati di tumore. Trasmissione radiofonica: "A più voci psicologia" RAI3, 40 min. su argomento, Trieste, 11 Maggio, 2009.
  300. Zotti P. Qualità della vita in oncologia. Corso di Formazione per Volontari -AULSS n.10, Portogruaro (VE), 11 Maggio, 2009.
  301. Zotti P. L'accompagnamento alla morte e la gestione del lutto. Corso per operatori sanitari di Cure Palliative - ASS n.°5 Bassa Friulana, Cervignano del Friuli, 13 e 15 Ottobre, 2009.
  302. Zucchetto A. Monocytes/Macrophages are the major targets of the CCL3 chemokine produced by CD38+ CD49d+ Chronic Lymphocytic Leukemia cells. XIIIth International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Barcellona, 16-18 Ottobre, 2009.
  303. Zucchetto A. CD38 and CD49d are Physically and Functionally Associated in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. 51st ASH Annual Meeting, New Orleans, 5-8 Dicembre, 2009.

## **ATTIVITÀ DI DIVULGAZIONE**

---

### ***PUBBLICAZIONI DIVULGATIVE PER CITTADINI E PAZIENTI***

1. 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.



2. 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).
3. Bortolussi R., Zotti P., De Cicco L. Come affrontiamo il dolore al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano Aviano, Centro di Riferimento Oncologico, 2009.
4. 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.

## **RELAZIONI ALLA POPOLAZIONE**

1. Abbruzzese L. Le cellule staminali emopoietiche. Fiera Campionaria, Pordenone, 11 Settembre, 2009.
2. Abbruzzese L. Le cellule staminali emopoietiche. Avis, Chions, PN, 13 Novembre, 2009.
3. Campagnutta E. ... Il papilloma virus e il carcinoma del collo dell'utero Prevenzione tumori femminili, Pordenone, 19 Novembre, 2009.
4. Cannizzaro R. Innovazioni tecnologiche in Endoscopia Digestiva: Videocapsula. Intervento a TeleNordest, Udine, 20 Gennaio, 2009.
5. Cannizzaro R. Innovazioni tecnologiche in Gastroenterologia. Aviano (PN), 16 Giugno, 2009.
6. Cannizzaro R. Screening cancro colo-retto. Intervento a TeleNordest, Udine, 17 Novembre, 2009.
7. Corona G. Pallottole magiche. Scuola e lavoro. Il Kennedy mette in mostra i suoi gioielli, Pordenone, 17 Maggio, 2009.
8. De Piero G. ... Prevenzione diagnosi e cura di alcune malattie femminili. Prevenzione nelle scuole, Liceo "G.Leopardi-E.Majorana", Pordenone, 24 Febbraio, 2 Marzo, 1 Dicembre,2009.
9. De Piero G. ... La prevenzione dei tumori ginecologici. Prevenzione nelle scuole, Licei "Pujatti", Sacile PN, 16 Febbraio, 3 Marzo, 24 Marzo, 2009.
10. Del Pup L. ... Miglioriamo lo stile di vita per prevenire i tumori, Fontanafredda PN, 25 Novembre, 2009.
11. Del Pup L. ... Incontri primavera ed autunno 2009 prematrimoniali, Parrocchia di Prata PN, 2009.
12. Del Pup L. ... Come prevenire i tumori femminili, Pordenone, 19 Novembre 2009.
13. Del Pup L. ... Conferenza: Educazione alla Salute Bioetica, Licei Sperimentali Pujatti, Sacile, PN, 1 Aprile, 2009.
14. Durante C. Donazione di sangue e midollo osseo. Avis - Scuola "Grigoletti", Pordenone, Novembre, 2009.
15. Durante C. Trapianto e donazione d'organo. Avis, Fiume Veneto, PN.
16. Maestro R. ... Registrazione trasmissione TV Tele Nord Est : Genetica del cancro, Udine, 3 Giugno, 2009.
17. Mazzucato M. Le cellule staminali emopoietiche: la normativa vigente. Avis, Latisana, VE, 18 Aprile, 2009.
18. Mazzucato M. Il percorso del sangue donato. Avis regione Veneto, Marcon, VE, 7 Novembre, 2009.
19. Mazzucato M. Cellule staminali emopoietiche. Avis, Cordovado.
20. Mazzucato M., Abbruzzese L. Le nuove frontiere della donazione. Avis, Convegno Nazionale Regionale FVG (evento ECM), Aviano, PN, 3 Ottobre, 2009.
21. Mazzucato M. L'etica del dono. Fiera Campionaria, Pordenone, 08 Settembre, 2009.
22. Quaia M. Presentazione ai ragazzi delle scuole superiori della provincia di Pordenone, delle professionalità presenti in Istituto. Il CRO incontra i giovani, Teatro G. Verdi, Pordenone, 28 Febbraio, 2009.
23. Sopracordevole F. Il vaccino contro il papillomavirus per la prevenzione del tumore del collo dell'utero. Prevenzione tumori femminili, San Martino di Campagna PN, 16 Gennaio, 2009.
24. Sopracordevole F. ... La ricerca che cura; prevenzione del carcinoma della cervice uterina, Villorba TV, 24 Novembre, 2009.
25. Sopracordevole F. Il vaccino contro il papillomavirus. Prevenzione tumori femminili, Montereale Valcellina PN, 23 Aprile, 29 Aprile, 2009.
26. Sopracordevole F. ... Progresso delle terapie oncologiche e sopravvivenza, Barco di Pravidomini PN, 11 Marzo, 2009.
27. Sopracordevole F. ... La ricerca che cura; prevenzione del carcinoma, Conegliano TV, 17 Novembre, 2009.
28. Viel A., Pastrello C. ... Incontri con gli studenti del liceo Leopardi e Maiorana di Pordenone nell'ambito del progetto di orientamento "Percorsi formativi", Casa dello studente, Pordenone, 6 Febbraio, 2009.
29. Viel A., Gasparotto D., Pin E., Tonin E. ... Incontri con gli studenti del liceo Leopardi e Maiorana di Pordenone nell'ambito del progetto di orientamento "Percorsi formativi", Aviano CRO, (PN), 3 Febbraio, 2009.
30. Viel A. Genetica e familiarità: Studi per la prevenzione dei tumori . Il CRO in fiera, Pordenone, 13 Settembre, 2009.
31. Viel A. ... Registrazione trasmissione TV Tele Nord Est: Tumori ereditari, Udine, 1 Dicembre, 2009.
32. Zanin G. Come affrontare la menopausa in modo sereno e consapevole . Menopausa, Casarsa della Delizia (PN).

PROTOCOLLI APPROVATI  
DAL COMITATO ETICO  
INDIPENDENTE

## PROTOCOLLI APPROVATI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE DEL CRO DI AVIANO NEL 2009

---

- CRO-2009-01** Studio di fase III in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, per valutare l'efficacia di recMAGE-A3 + AS15 come terapia adiuvante in pazienti con melanoma stage III operabile, MAGE-A3 positivo. 111482 MAGE 3-AS15-MEL-005. Eudract n° 2008-002447-16.  
Sponsor: GlaxoSmithKline  
Responsabile: Dr. A. Freschi  
Ricercatori associati: Dr. V. Di Lauro, Dr. M. Olivieri, Prof. A. Veronesi, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo
- CRO-2009-02** Studio multicentrico, randomizzato, di fase III, in doppio cieco, controllato versus placebo di ASA404 in associazione a docetaxel nel trattamento di seconda linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB/IV). CASA404A2302. Eudract n°2008-002309-38.  
Sponsor: Novartis Farma SpA  
Responsabile: Dr. A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, I.P. I. Sartor, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-03** Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy. 1199.13. Eudract n°2007-004803-36.  
Sponsor: Boehringer Ingelheim International GmbH rappresentata da Parexel International srl  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, I.P. I. Sartor, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-04** Studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase II, per confrontare bevacizumab in associazione a RAD001 versus interferone alfa-2a in associazione a bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma renale metastatico a cellule chiare. CRAD001L2201. Eudract n°2008-000077-38.  
Sponsor: Novartis Farma SpA  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, I.P. I. Sartor, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, Prof. U. Tirelli, Dr. R. Ruffo
- CRO-2009-05** Studio osservazionale, non-interventistico, post-autorizzazione per la valutazione della sicurezza in soggetti sottoposti a trattamento con lenalidomide. CC-5013-PASS-001.  
Sponsor: Parexel srl  
Responsabile: Prof. U. Tirelli  
Ricercatori associati: Dr. M. Rupolo, Dr.ssa R. Manuele, Dr.ssa M. Michieli
- CRO-2009-06** Sperimentazione in aperto, randomizzata multinazionale di fase IIIB di valutazione dell'attività e della sicurezza di Cetuximab come terapia di mantenimento a 250 mg/m<sup>2</sup> ogni due settimane dopo chemioterapia a base di platino in combinazione con Cetuximab come terapia di prima linea in soggetti con carcinoma polmonare a cellule non piccole in stadio avanzato (NSCLC). Eudract n° 2008-004454-33. EMR 62240-506.  
Sponsor: Merck KGaA rappresentata da Quintiles SpA  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, I.P. I. Sartor, Prof. U. Tirelli

- CRO-2009-08** Valutazione del carico familiare dei caregivers di pazienti oncologici anziani.  
Sponsor: CRO Aviano  
Responsabile: Prof. U. Tirelli  
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Giacalone, Dr. M. Berretta, Dr.ssa L. Fratino
- CRO-2009-09** Doxorubicina liposomiale stealth versus carboplatino + paclitaxel in pazienti con recidiva da carcinoma ovarico tra sei e dodici mesi dal precedente trattamento con platino: studio multicentrico randomizzato. Eudract n° 2008-001755-22. MITO-8.  
Sponsor: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Napoli  
Responsabile: Dr. R. Sorio  
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Giorda, Dr.ssa S. Venturini, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, Sig.ra A.M. Colussi, Sig.ra S. Rosalen
- CRO-2009-10** Carboplatino + paclitaxel ogni 3 settimane vs carboplatino + paclitaxel settimanale in pazienti con carcinoma ovarico: studio multicentrico randomizzato. MITO-7. Eudract n° 2008-001754-40.  
Sponsor: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Napoli  
Responsabile: Dr. R. Sorio  
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Giorda, Dr.ssa S. Venturini, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, Sig.ra A.M. Colussi, Sig.ra S. Rosalen
- CRO-2009-11** Studio di estensione in aperto di lanreotide Autogel 120mg nei pazienti fetti da tumore endocrino enteropancreatico non funzionante. NET 729. Eudract n° 2008-004019-36.  
Sponsor: i3 Research a nome di IPSEN LTD  
Responsabile: Dr.ssa A. Buonadonna  
Ricercatori associati: Dr. R. Cannizzaro, Dr. F. De Marchi, Dr. S. Frustaci, Dr. L. De Apollonia, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa A. Spada, Sig.ra M.A. Colussi, Sig.ra S. Rosalen
- CRO-2009-12** Studio di estensione in aperto di lanreotide Autogel 120mg nei pazienti fetti da tumore endocrino enteropancreatico non funzionante. NET 729. Eudract n° 2008-004019-36.  
Sponsor: i3 Research a nome di IPSEN LTD  
Responsabile: Dr. R. Cannizzaro  
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. F. De Marchi, Dr. S. Frustaci, Dr. L. De Apollonia, Dr. V. Canzonieri, Dr.ssa A. Spada, Sig.ra M.A. Colussi, Sig.ra S. Rosalen
- CRO-2009-13** Studio di fase Ib, in aperto, a due gruppi, con panobinostat (LBH589) endovena e orale in associazione a trastuzumab endovena e a paclitaxel endovena nel trattamento di donne adulte affette da tumore della mammella con metastasi con aumentata espressione di HER2. CLBH589C2114. Eudract n°2007-004788-23.  
Sponsor: Novartis Farma rappresentata da OPIS srl  
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari  
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. G. Miolo, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen  
EMESSO PARERE UNICO
- CRO-2009-14** Sindrome metabolica, precancerosi e cancro colonrettale: aspetti preventivi, genetici, di chemio prevenzione alimentare e sociali.  
Sponsor: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Milano  
Responsabile: Dr. R. Cannizzaro, Dr. D. Serraino  
Ricercatori associati: Dr. R. Talamini, Dr. J. Polesel, Sig.ra M.O. Volpato, Dr.ssa M. Fornasari, Dr.ssa S. Maiero, Dr. V. Canzonieri, Dr. A. Steffan,
- CRO-2009-15** Trapianto autologo di cellule staminali in pazienti con Malattia di Crohn (ASTIC). Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato di fase III.  
Sponsor: Società Europea Trapianti di Midollo (EBMT) e dalla Società Europea per la colite

ed il Morbo di Crohn

Responsabile: Dr.ssa M. Michieli

Ricercatori associati: Dr. M. Rupolo, Dr.ssa R. Manuele, Dr. M. Mazzucato, Dr. L. Abbruzzese, Prof. U. Tirelli

- CRO-2009-16** Studio multicentrico, randomizzato di efficacia nel controllo del dolore postoperatorio mediante confronto tra infusione continua preperitoneale ed infusione peridurale toracica di anestetici locali in chirurgia colon rettale.  
Sponsor: Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - Genova  
Responsabile: Dr. M. De Cicco  
Ricercatori associati: Dr. C. Belluco, Dr.ssa M. Malafrente, Dr. C. A. Bertuzzi, Dr. M. Pegolo, Dr. F. De Marchi
- CRO-2009-17** Relazione tra nutrizione parenterale (NPT), peso corporeo e rischio di mucosite del cavo orale correlata a chemioterapia ad alte dosi e terapia cellulare nei pazienti sottoposti ad ABMT presso il CRO di Aviano.  
Sponsor: CRO Aviano  
Responsabile: I.P. V. Facca, I.P. A. Nappo  
Ricercatori associati: Dr. M. De Cicco, Dr.ssa M. Michieli
- CRO-2009-18** Studio randomizzato di fase II di confronto fra trattamento continuativo intermittente con docetaxel settimanale nel paziente anziano con adenocarcinoma prostatico avanzato ed ormonorefrattario. Eudract n°2008-001632-13  
Sponsor: Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori  
Responsabile: Dr.ssa L. Fratino  
Ricercatori associati: Dr.ssa E. Vaccher, Dr.ssa A. Giacalone, Dr.ssa P. Nigri, I.P. I. Sartor
- CRO-2009-19** Studio in aperto, multicentrico, di accesso allargato di RAD001 in pazienti con carcinoma renale metastatico che sono in progressione di malattia, nonostante terapia con inibitore del recettore tirosin-chinasico del fattore di crescita endoteliale vascolare, o a questa intolleranti. CRAD001L2401. Eudract 2007-005460-28.  
Sponsor: Novartis Farma rappresentata da OPIS srl  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, I.P. I. Sartor, Dr.ssa E. berto, Dr.ssa L. Fratino, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-20** Studio TOTEM: studio clinico multicentrico controllato randomizzato tra due regimi di follow-up a diversa intensità di esami nelle pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio.  
Sponsor: Gruppo MANGO e Gruppo MITO  
Responsabile: Dr. G. Giorda  
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Boz, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, Dr. E. Lucia
- CRO-2009-21** Studio randomizzato, multicentrico, di fase III, in aperto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di Trastuzumab-MCC-DM1 (R05304020), rispetto a Capecitabina e Lapatinib in pazienti con carcinoma della mammella HER2- positivo, localmente avanzato o metastatico, che hanno ricevuto una precedente terapia a base di Trastuzumab (TDM4370g/B021977). Eudract 2008-005713-22.  
Sponsor: Roche SpA  
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari  
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo, Sig.ra A.M. Colussi, Sig.ra S. Rosalen
- CRO-2009-22** Studio di fase III sull'impiego di SU011248 in associazione a paclitaxel verso l'associazione

di bevacizumab e paclitaxel come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata. A6181094. Eudract 2007-002969-12.

Sponsor: Pfizer Italia Srl

Responsabile: Dr. A. Veronesi

Ricercatori associati: Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. N. Meneguzzo, Dr.ssa S. Venturini, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen

**CRO-2009-23** Studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib versus imatinib in pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) metastatico o inoperabile. CAMN107G2301. Eudract 2008-004758-34.

Sponsor: Novartis Farma SpA

Responsabile: Dr. S. Frustaci

Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen

**CRO-2009-24** Studio randomizzato, doppio cieco, di estensione di 12 mesi per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento giornaliero con Budesonide MMX™ 6 mg versus placebo nel mantenimento della remissione in soggetti con Colite Ulcerosa. CB-01-02/04. Eudract 2008-003913-28.

Sponsor: COSMO Technologies rappresentata da ICON Plc

Responsabile: Dr. R. Cannizzaro

Ricercatori associati: Dr.ssa M. Fornasarig, Dr.ssa T. Lacchin, Dr.ssa S. Maiero, Dr.ssa E. Berto

**CRO-2009-25** 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. Eudract 2009-012227-28.

Sponsor: CRO Aviano

Responsabile: Dr. G. Toffoli

Ricercatori associati: Dr. S. Frustaci, Dr.ssa E. Marangon, Dr.ssa C. Elia, Dr. G. Corona, Dr.ssa E. Cecchin, Dr.ssa E. De Mattia, Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. G. Miolo, I.P. A. Colussi

**CRO-2009-26** Studio di fase II, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, randomizzato, di ZD4054 più Carboplatino e Paclitaxel o Placebo più Carboplatino e Paclitaxel, in pazienti con carcinoma ovarico avanzato, sensibile alla chemioterapia a base di platino. D4320C00036. Eudract 2008-006068-12.

Sponsor: AstraZeneca SpA

Responsabile: Dr. R. Sorio

Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Giorda, Dr. E. Campagnutta, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. A.M. Colussi

**CRO-2009-27** Studio osservazionale retrospettivo triveneto sulla modalità delle terapie adiuvanti ormonali nel carcinoma mammario ormono-responsivo in due successive finestre temporali (Time2Change). NIS-OIT-ARI-2008/1.

Sponsor: AstraZeneca SpA

Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari

Ricercatori associati: Dr. S. Spazzapan, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada

**CRO-2009-28** Studio di fase II, randomizzato di chemioterapia con Pemetrexed o Docetaxel o di terapia biologica con RAD001 come trattamento di seconda linea nel tumore del polmone non a piccole cellule nei pazienti anziani. Studio RADICE. Eudract 2008-004973-16.

Sponsor: Dipartimento Medico Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli rappresentato da Chiquadrato srl

Responsabile: Dr. A. Bearz



Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, I.P. I. Sartor, Prof. U. Tirelli

- CRO-2009-29** Studio multicentrico di fase II per valutare l'efficacia e la sicurezza di Bendamustina in associazione con Etoposide, Aracytin e Melphalan (BeEAM) come regime di preparazione al trapianto autologo di cellule staminali in pazienti refrattari/in recidiva di linfoma. Eudract 2008-002736-15.  
Sponsor: Azienda Ospedaliera Ospedale San Salvatore Pesaro  
Responsabile: Dr.ssa M. Michieli  
Ricercatori associati: Dr. M. Rupolo, Dr.ssa R. Manuele, Dr. M. Mazzucato, Dr. L. Abbruzzese, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-30** GIDEON – Studio globale di decisione terapeutica nel carcinoma epatocellulare e suo trattamento. Studio internazionale non interventistico osservazionale.  
Sponsor: Bayer SpA rappresentata da TNS Healthcare srl  
Responsabile: Dr. S. Frustaci  
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa E. Turchet
- CRO-2009-31** Salvataggio precoce con chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali nel linfoma di Hodgkin con PET positiva dopo i primi 2 cicli di chemioterapia ABVD e confronto, nei casi PET-2 negativi trattati con 6 ABVD, di consolidamento con radioterapia sulle aree bulky verso sospensione della terapia. IIL HD0801. Eudract 2008-002684-14.  
Sponsor: Fondazione Intergruppo Italiano Linfomi ONLUS  
Responsabile: Dr. M. Spina  
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Michieli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa T. Baresic, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-32** Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco relativo a Galiximab in combinazione con Rituximab rispetto a Rituximab in combinazione con un placebo per il trattamento di soggetti affetti da linfoma follicolare non-Hodgkin recidivante o refrattario al trattamento. 114-NH-301. Eudract 2005-003836-22.  
Sponsor: Biogen Idec Ltd, rappresentata da Parexel International srl  
Responsabile: Dr. M. Spina  
Ricercatori associati: Dr.ssa M. Michieli, Dr. M. Rupolo, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-33** Studio randomizzato di fase III di valutazione chirurgica della malattia residua in pazienti con tumore stromale gastro-intestinale (GIST) metastatico rispondenti a imatinibmesilato. EORTC62063. Eudract 2007-002257-23.  
Sponsor: Italian Sarcoma Group, rappresentato dall'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova  
Responsabile: Dr. S. Frustaci, Dr. G. Bertola  
Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. A.M. Colussi
- CRO-2009-34** Studio in aperto della terapia di mantenimento con bevacizumab (Avastin®) con e senza pemetrexato dopo una prima linea di chemioterapia con bevacizumab-cisplatino-pemetrexato in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso in stadio avanzato, metastatico o ricorrente (NSCLC). MO22089 AVAPERL 1. Eudract 2008-007008-27.  
Sponsor: Roche rappresentata da Quintiles SpA  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, I.P. I. Sartor, prof. U. Tirelli
- CRO-2009-36** Registro pan-europeo sull'emesi (PEER). Studio osservazionale prospettico.  
Sponsor: Merck & Co., Inc., rappresentata da i3 Innovus, divisione di Ingenix Pharmaceutical Services (UK) Limited  
Responsabile: Dr. M. Berretta

Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, I.P. I. Sartor, I.P. V. Facca

- CRO-2009-37** Studio multicentrico di fase II con Rituximab, Ciclofosfamide, Doxorubicina Liposomiale (Myocet®), Vincristina, Prednisone, (R-COMP) nei linfomi non-Hodgkin diffusi a grandi cellule B del paziente cardiopatico (HEART01). Eudract 2009-012143-42.  
Sponsor: Fondazione Intergruppo Italiano Linfomi ONLUS  
Responsabile: Dr. M. Spina  
Ricercatori associati: Dr.ssa L. Fratino, Dr.ssa C. Lestuzzi, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa P. Nigri, Dr. N. Meneguzzo, Prof. U. Tirelli  
EMESSO PARERE UNICO
- CRO-2009-38** Studio di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con Pazopanib verso placebo in pazienti senza progressione della malattia dopo chemioterapia di prima linea per carcinoma epiteliale ovarico, carcinoma tubarico o carcinoma peritoneale primario. AGO OVAR 16/VEG110655. Eudract 2008-004672-50.  
Sponsor: GlaxoSmithKline SpA rappresentata da Opis srl  
Responsabile: Dr. R. Sorio  
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. S. Rosolen
- CRO-2009-39** Temozolomide in pazienti con carcinoma mammario metastatico ad alto rischio di recidiva cerebrale: impatto sull'incidenza di metastasi cerebrali (STOP). Protocollo P05225. Eudract 2007-005491-14.  
Sponsor: Schering-Plough SpA rappresentata da Dimensione Ricerca  
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari  
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo
- CRO-2009-40** L'impatto del cancro sul benessere psicosociale della donna giovane affetta da carcinoma mammario: studio osservazionale, prospettico, monocentrico, non interventistico.  
Sponsor: CRO Aviano  
Responsabile: Dr.ssa M.A. Annunziata, Dr. A. Veronesi, Dr. E. Candiani  
Ricercatori associati: Dr.ssa B. Muzzatti, Dr.ssa K. Bianchet, Dr.ssa L. Giovannini, Dr.ssa S. Mella, Dr.ssa D. Narciso, Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. S. Massarut, Dr. M. Mileto, Dr. P. Dal Mas
- CRO-2009-42** Studio randomizzato con disegno fattoriale che confronta Fulvestrant ± Lapatinib ± inibitori dell'aromatasi in pazienti con carcinoma della mammella in progressione dopo terapia con inibitori dell'aromatasi (GIM8 – OVER). Eudract 2007-006031-30.  
Sponsor: OncoTech (Consorzio per la Ricerca, la formazione e le tecnologie avanzate in oncologia)  
Responsabile: Dr. S. Spazzapan  
Ricercatori associati: Dr. A. Veronesi, Dr.ssa D. Crivellari, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen
- CRO-2009-43** Studio multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di AVE6520 rispetto ad enoxaparina nella prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia addominale maggiore (EFC6520-SAVE ABDO). Eudract 2007-007942-36  
Sponsor: Sanofi Aventis, rappresentata da ICON plc  
Responsabile: Dr. C. Belluco  
Ricercatori associati: Dr. M. Forlin, Dr.ssa M. Cossaro
- CRO-2009-44** Studio di fase III multicentrico, in aperto, randomizzato, a due bracci, sull'impiego di

bevacizumab in combinazione a chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia in pazienti affetti da neoplasia ovarica epiteliale, neoplasia delle tube di Fallopio o neoplasia peritoneale primitiva resistenti al platino. AURELIA MO22224. Eudract 2009-011400-33.

Sponsor: Roche SpA rappresentata da Quintiles SpA

Responsabile: Dr. R. Sorio

Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. S. Rosalen

EMESSO PARERE UNICO

**CRO-2009-45** Studio osservazionale retrospettivo sulla prognosi dei linfomi aggressivi a cellule B trattati con combinazioni contenenti Rituximab+antraciclina. Pro-DLBCL.

Sponsor: Fondazione Intergruppo Italiano Linfomi Onlus

Responsabile: Dr. M. Spina

Ricercatori associati: Dr. M. Rupolo, Dr.ssa E. Chimienti, Prof. U. Tirelli

**CRO-2009-46** Studio multicentrico in aperto per valutare l'efficacia di nilotinib in pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali resistenti a imatinib e sunitinib. CAMN107DDE05. Eudract 2008-000357-35.

Sponsor: Novartis Farma SpA rappresentata da Opis srl

Responsabile: Dr. S. Frustaci

Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr.ssa G. Tabaro, Dr.ssa E. Turchet, I.P. S. Rosalen

**CRO-2009-47** Studio di fase III di vinflunine per infusione endovenosa verso un agente alchilante in pazienti affette da carcinoma metastatico della mammella precedentemente trattate o resistenti ad antracicline, taxani, antimetaboliti e alcaloidi della vinca. L00070 IN 308 B0. EUDRACT 2009-011118-47

Sponsor: Pierre Fabre Pharma srl

Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari

Ricercatori associati: Prof. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo

**CRO-2009-48** Aiutare se stesse per aiutare gli altri: studio sul tumore mammario nelle giovani donne. Sponsor: Frontier Science and Technology Research Foundation, Southern Europe, c/o Istituto Oncologico Svizzera Italiana

Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari

Ricercatori associati: Dr. S. Spazzapan, Prof. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr.ssa A. Spada, Dr.ssa D. Quitadamo

**CRO-2009-49** Studio prospettico, non randomizzato, di radio immunoterapia con 131I-L19SIP (RIT) in combinazione a radioterapia pan encefalica (WBRT), in pazienti con metastasi cerebrali multiple da tumori solidi. PH-L19SIP131-01/09. Eudract 2009-013002-13

Sponsor: Philogen SpA

Responsabile: Dr. C. Gobitti

Ricercatori associati: Dr. E. Borsatti, Dr. M. Cimitan, Dr.ssa E. Capra, Dr. M.G. Trovò, Dr. E. Minatel, Dr. I. Abu Rumeileh, Dr. G. Franchin, Dr. M. Arcicasa, Dr. M. Roncadin

**CRO-2009-50** Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di fase III, per confrontare everolimus (RAD001) in associazione alla miglior terapia di supporto verso placebo in associazione alla migliore terapia di supporto in pazienti con carcinoma gastrico in stadio avanzato, dopo progressione durante precedente chemioterapia sistemica. CRAD001R2301. Eudract 2008-006544-20.

Sponsor: Novartis Farma SpA

Responsabile: Dr. S. Frustaci

Ricercatori associati: Dr.ssa A. Buonadonna, Dr. G. Miolo, Dr.ssa E. Turchet, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen

- CRO-2009-51** Studio in aperto di fase Ib/II per valutare sicurezza, tollerabilità ed efficacia di trastuzumab-MCC-DM1 in associazione a pertuzumab per via endovenosa, in pazienti con carcinoma mammario HER-2 positivo localmente avanzato o metastatico, che hanno ricevuto precedentemente una terapia a base di trastuzumab. TDM 4373g/BO22495. Eudract 2008-008276-14.  
Sponsor: Roche SpA  
Responsabile: Dr.ssa D. Crivellari  
Ricercatori associati: Dr. S. Spazzapan, Dr. A. Veronesi, Dr.ssa M.D. Magri, Dr. R. Sorio, Dr. A. Freschi, Dr. V. Di Lauro, Dr.ssa S. Scalone, Dr. D. Lombardi, Dr. N. Meneguzzo, Dr.ssa S. Venturini, Dr.ssa D. Quitadamo, Dr.ssa A. Spada, I.P. A.M. Colussi, I.P. S. Rosalen
- CRO-2009-52** Chemioterapia neoadiuvante con Topotecan e Cisplatino settimanali (TOPOCIS) nel trattamento del carcinoma spinocellulare della cervice uterina in stadio localmente avanzato: studio clinico prospettivo di fase II multicentrico non randomizzato. Eudract 2008-0005176-28  
Sponsor: Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano  
Responsabile: Dr. R. Sorio  
Ricercatori associati: Dr.ssa S. Scalone, Dr. G. Giorda, Dr. E. Campagnutta, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. A.M. Colussi
- CRO-2009-53** Studio clinico randomizzato di fase II con bevacizumab (AVASTIN) in combinazione con gemcitabina o con dosi ridotte di cisplatino e gemcitabina come trattamento di prima linea in pazienti anziani con NSCLC avanzato. ML21868 EAGLES. Eudract 2008-008739-27.  
Sponsor: Roche SpA rappresentata da Quintiles SpA.  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, I.P. I. Sartor, prof. U. Tirelli
- CRO-2009-56** Studio pilota prospettico multicentrico di fase I-II per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento Lenalidomide più R-CHOP21 (LR-CHOP21) in pazienti anziani affetti da linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule (DLBCL) alla diagnosi. REAL 07 CC5013 STUDY ID LR-CHOP21. Eudract n. 2007-003560-21.  
Sponsor: GIMURELL (Gruppo Italiano Multiregionale per lo Studio dei Linfomi e delle Leucemie Onlus)  
Centro coordinatore: Dr. Umberto Vitolo, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Giovanni Battista – Molinette di Torino  
Responsabile: Dr. M. Spina  
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti.
- CRO-2009-57** Chemioimmunoterapia a breve induzione con Rituximab + Bendamustina + Mitoxantrone seguita da Rituximab in pazienti anziani con linfoma follicolare in stadio avanzato precedentemente non trattati. IILFLE09. Eudract n. 2009-012337-29.  
Sponsor: Intergruppo Italiano Linfomi Onlus  
Centro coordinatore: Dr. Umberto Vitolo, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Giovanni Battista – Molinette di Torino  
Responsabile: Dr. M. Spina  
Ricercatori associati: Prof. U. Tirelli, Dr. M. Rupolo, Dr.ssa M. Michieli, Dr.ssa E. Chimienti.
- CRO-2009-58** Studio di fase II sul trattamento di seconda linea con Doxorubicina liposomiale non pegilata settimanale nel carcinoma gastrico metastatico. N-PEGASO. Eudract n.2009-017151-97.

Sponsor: CRO Aviano  
Centro coordinatore: CRO Aviano – Dr. S. Frustaci  
Responsabile: Dr. S. Frustaci  
Ricercatori associati: Dr.ssa : Buonadonna, Dr. G. Miolo, Dr.ssa G. Tabaro, I.P. S. Rosalen

- CRO-2009-59** Linfadenectomia delle neoplasie dell'ovaio. Protocollo LION. AGO-OVAR OP.3  
Sponsor: Philipps Universitaet Marburg, Germania  
Centro coordinatore: Policlinico Universitario "Gemelli", Roma, Prof. Giovanni Scambia  
Responsabile: Dr. G. Giorda  
Ricercatori associati: Dr. E. Campagnutta, Dr. E. Lucia, Dr.ssa G. Tabaro
- CRO-2009-60** FORTIS-M. Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto sulla talattoferrina somministrata per via orale, in aggiunta alla migliore terapia di supporto, in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule che non hanno tratto beneficio da due o più regimi terapeutici. LF-0207. Eudract n. 2009-012709-20.  
Sponsor: Agennix rappresentata da Quintiles SpA  
Centro coordinatore: Istituti Ospitalieri Cremona, Dr. Rodolfo Passalacqua.  
Responsabile: Dr.ssa A. Bearz  
Ricercatori associati: Dr. A. Lleshi, Dr.ssa E. Berto, Dr.ssa L. Fratino, I.P. I. Sartor, Prof. U. Tirelli
- CRO-2009-61** Studio osservazionale per la valutazione dei cambiamenti nel trattamento di prima linea nella normale pratica clinica di pazienti con tumore metastatico della mammella. Studio VENERE.  
Sponsor: Roche SpA rappresentata da CRO MEDidata  
Centro coordinatore: Ospedale San Gerardo, Monza  
Responsabile: Dr.ssa M.D. Magri  
Ricercatori associati: Prof. A. Veronesi
- CRO-2009-62** Impatto dell'infezione da virus dell'epatite C nell'outcome dei linfomi non Hodgkin: studio retrospettivo osservazionale multicentrico.  
Sponsor: Divisione Clinica Ematologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia  
Centro coordinatore: Divisione Clinica Ematologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia  
Responsabile: Dr. M. Spina
- CRO-2009-64:** Programma di uso compassionevole con ITF 2357 (Italfarmaco) e mecloretamina per linfoma di Hodgkin ricaduto.  
Sponsor: Italfarmaco  
Responsabile: Dr. M. Mascarin

## 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.





