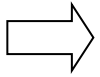


RELAZIONE SCIENTIFICA ANNO 2017



Valutazione di una nuova metodica ricostruttiva con Matrice Omologa Dermica Acellularizzata (M.O.D.A.) nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico nelle donne affette o ad alto rischio di Neoplasia della mammella e sottoposte a Mastectomia e Ricostruzione. (Acronimo STUDIO MODA). Codice L1P1281

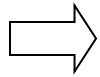
Descrizione: Studio clinico sperimentale prospettico, non randomizzato, nell'ambito del percorso diagnostico terapeutico delle pazienti affette o ad alto rischio di neoplasia mammaria.

Le pazienti candidate sono prese in carico dall'ambulatorio dedicato e seguite per tutto il loro percorso nell'ambito del quale sono sottoposte a ricostruzione mammaria immediata in un unico tempo chirurgico con impianto di protesi definitive + trapianto della M.O.D.A. allo scopo di valutare le complicanze immediate, a distanza, la loro tipologia, e la qualità della vita.

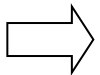
Obiettivi: Valutare se, nel percorso diagnostico-terapeutico, l'utilizzo della Matrice Omologa Dermica Acellularizzata (**M.O.D.A.**) applicata alla ricostruzione mammaria con dispositivi protesici, determini un miglioramento della funzionalità del percorso stesso dedicato alle donne candidate a ricevere una mastectomia, in termini di riduzione del tasso di complicanze (immediate e a distanza) rispetto alle ricostruzioni con le matrici dermiche acellularizzate attualmente in uso. Inoltre si valuterà la qualità della vita e i costi associati.

Se il numero di pazienti senza complicanze a 30 giorni dall'intervento risulterà maggiore o uguale a 23, il reclutamento continuerà fino ad un totale di 41 pazienti. Se il numero di pazienti senza complicanze a 12 mesi di follow-up sarà maggiore o uguale a 37, la M.O.D.A potrà essere considerata una "matrice ideale".

Nel corso del 2017 sono state ulteriormente selezionate pazienti da inserire nello studio ed avere la ricostruzione mammaria con M.O.D.A.. Il trapianto risulta ottimamente tollerato mostra ottimi risultati con soddisfazione delle donne interessate



Biomarkers predicting Outcome in patients with advanced castration refractory prostate cancer (CRPC) treated with abiraterone (Codice L2P6)



Biomarkers predicting outcome patients with advanced castration refractory prostate cancer (CRPC) treated with enzalutamide (Codice L2P7)

Il carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) si presenta quando la malattia progredisce anche quando il testosterone sierico è ai livelli tipici della castrazione. E' stato dimostrato che la molecola abiraterone acetato, inibitore della biosintesi degli androgeni, aumenta la sopravvivenza globale nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico che non rispondono alla chemioterapia. Al momento sono noti alcuni fattori predittivi di risposta, ma trattandosi di una terapia con un meccanismo d'azione ben definito, si ritiene vi siano altri possibile biomarcatori biologici e clinici. E' necessario migliorare la conoscenza di tali fattori e integrarli in un panel clinico e biologico per consentire di migliorare l'indicazione e il setting di pazienti e di malattia in cui usare tale farmaco.

Obiettivo: individuazione di un panel di marcatori predittori di outcome alla terapia con Abiraterone nel carcinoma prostatico.

Enzalutamide (MDV3100) è un farmaco antagonista del recettori per gli androgeni. L'enzalutamide prolunga in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro prostatico metastatico resistente alla castrazione dopo chemioterapia. Al momento non sono noti fattori predittivi di risposta ad Enzalutamide. Trattandosi di una terapia con un meccanismo d'azione ben definito, si ritiene vi siano altri possibile biomarcatori biologici e clinici. E' necessario migliorare la conoscenza di tali fattori e integrarli in un panel clinico e biologico per consentire di migliorare l'indicazione e il setting di pazienti e di malattia in cui usare tale farmaco.

Obiettivo del progetto è l'individuazione di un panel di marcatori predittori di outcome alla terapia con Enzalutamide nel carcinoma prostatico.

Per la realizzazione dei diversi aspetti scientifici di questi studi è stata instaurata una collaborazione con l'Institute of Cancer Research di Londra, presso cui la Dr.ssa Vincenza Conteduca sta effettuando uno stage.

Nell'anno 2017 è proseguito lo studio di fattori biologici predittivi, in collaborazione con Institute of Cancer Research a Londra presso cui ha svolto uno stage di ricerca la Dr.ssa Vincenza Conteduca; in parallelo, è proseguito lo studio che prevede l'utilizzo del tracciante PET colina con la U.O di Medicina Nucleare, per la stadiazione metabolica in relazione con altri fattori clinici. Viene inoltre indagato il ruolo della cromogranina. E' proseguita pertanto la raccolta e analisi dati e la stesura di pubblicazioni scientifiche.



Approccio globale all'epatocarcinoma attraverso studi clinici e preclinici

I progetti di ricerca affrontano lo studio dell'epatocarcinoma sia approfondendo i pathway molecolari ed i meccanismi epigenetici potenzialmente alla base della sensibilità o resistenza ai trattamenti, sia studiando protocolli di trattamento

- **Valutazione prospettica dei polimorfismi di ENOS, VEGF, ANG2, VEGFR E HIF 1 in pazienti affetti da hcc trattati con sorafenib. Innovate study. (codice L3P1218)**
- **Identificazione di pathway genetici differenti in pazienti affetti da epatocarcinoma (Codice L3P28)**
- **Studio multicentrico retrospettivo con lo scopo di valutare la progression free survival del trattamento con capecitabina metronomica nei pazienti affetti da HCC dopo fallimento o intolleranza al trattamento con sorafenib. (Codice L2P962)**
- **Valutazione prospettica dei polimorfismi dell'angiogenesi in pazienti trattati con TACE affetti da epatocarcinoma in stadio intermedio. 'SELECT study'. (Codice L2P1108)**
- **Analisi dei polimorfismi del gene ENOS in pazienti affetti da epatocarcinoma avanzato trattati con sorafenib (IRSTb041). Codice (L3 P1192)**
- **Valutazione preoperatoria della liverstiffnes nei pazienti sottoposti a resezione epatica per epatocarcinoma. (Codice L2P1452)**

Nell'anno 2017 si è avuto lo Stage del Dr. Andrea Casadei Gardini presso Oncology Liver Unit of Universidad de Pamplona. Sono stati prodotti molti dati scientifici che hanno portato alla pubblicazione di diversi papers su questo ambito progettuale.

- **Antiangiogenic agents after first line and sorafenib plus chemoembolization: a systematic review. Casadei Gardini A, Santini D, Aprile G, Silvestris N, Felli E, Foschi FG, Ercolani G, Marisi G, Valgiusti M, Passardi A, Puzzone M, Silletta M, Brunetti O, Cardellino GG, Frassinetti GL, Scartozzi M. Oncotarget. 2017 Jul 22;8(39):66699-66708.**
- **Metformin and insulin impact on clinical outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib: Validation study and biological rationale. Casadei Gardini A, Faloppi L, De Matteis S, Foschi FG, Silvestris N, Tovoli F, Palmieri V, Marisi G, Brunetti O, Vespasiani-Gentilucci U, Perrone G, Valgiusti M, Granato AM, Ercolani G, Negrini G, Tamburini E, Aprile G, Passardi A, Santini D, Cascinu S, Frassinetti GL, Scartozzi M. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:106-114.**
- **Validation of a Simple Scoring System to Predict Sorafenib Effectiveness in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Di Costanzo GG, Casadei Gardini A, Marisi G, Foschi FG, Scartozzi M, Granata R, Faloppi L, Cascinu S, Silvestris N, Brunetti O, Palmieri VO, Ercolani G, Tortora R. Target Oncol. 2017 Aug 3.**
- **Sorafenib and Regorafenib in HBV- or HCV-positive hepatocellular carcinoma patients: Analysis of RESORCE and SHARP trials. Casadei Gardini A, Frassinetti GL, Foschi FG, Ercolani G, Ulivi P. Dig Liver Dis. 2017 Aug;49(8):943-944.**
- **Interplay Between SIRT-3, Metabolism and Its Tumor Suppressor Role in Hepatocellular Carcinoma. De Matteis S, Granato AM, Napolitano R, Molinari C,**

- Valgiusti M, Santini D, Foschi FG, Ercolani G, Vespasiani Gentilucci U, Faloppi L, Scartozzi M, Frassinetti GL, Casadei Gardini A. Dig Dis Sci. 2017 Aug;62(8):1872-1880
- Immunotherapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. Longo V, Gnoni A, Casadei Gardini A, Pisconti S, Licchetta A, Scartozzi M, Memeo R, Palmieri VO, Aprile G, Santini D, Nardulli P, Silvestris N, Brunetti O. Oncotarget. 2017 May 16;8(20):33897-33910.
 - Metronomic capecitabine versus best supportive care as second-line treatment in hepatocellular carcinoma: a retrospective study. Casadei Gardini A, Foca F, Scartozzi M, Silvestris N, Tamburini E, Faloppi L, Brunetti O, Rudnas B, Pisconti S, Valgiusti M, Marisi G, Foschi FG, Ercolani G, Tassinari D, Cascinu S, Frassinetti GL. Sci Rep. 2017 Feb 13;7:42499.
 - In Hepatocellular Carcinoma miR-221 Modulates Sorafenib Resistance through Inhibition of Caspase-3-Mediated Apoptosis. Fornari F, Pollutri D, Patrizi C, La Bella T, Marinelli S, Casadei Gardini A, Marisi G, Baron Toaldo M, Baglioni M, Salvatore V, Callegari E, Baldassarre M, Galassi M, Giovannini C, Cescon M, Ravaioli M, Negrini M, Bolondi L, Gramantieri L. Clin Cancer Res. 2017 Jul 15;23(14):3953-3965.

Accettati:

- “MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY OF VALIDATION OF ANGIOGENESIS POLYMORPHISM IN HCC PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB. INNOVATE STUDY PROTOCOL” Corresponding author: Dr. Andrea Casadei Gardini Tumori Journal

Lo studio sulla Metformina è stato presentato a SEOUL e ha vinto il premio come miglior abstract all’AIOM

Prosegue lo studio di confronto fra TARE/TACE/Sorafenib.



Approccio globale all’oncotossicità cutanea da terapie innovative in oncologia

L'ingresso nella normale pratica clinica delle 'targeted therapies' oncologiche sta determinando lo sviluppo di una 'nuova dermatologia' finalizzata alla diagnosi e al management ottimali delle tossicità cutanee correlate al loro uso. In tale ottica, la partecipazione dello specialista dermatologo nella gestione interdisciplinare del paziente oncologico diventa sempre più decisiva.

- **irst 162.06: Sviluppo di un programma educativo e di studio dell’oncotossicità cutanea da terapie innovative in oncologia” (Codice L1P23)**
- **Studio osservazionale retrospettivo sulla tossicità cutanea da vemurafenib in pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico. (TOXBRAF) (Codice L1P983)**
- **Studio osservazionale retrospettivo sulla tossicità cutanea da agenti anti-egfr in pazienti affetti da carcinoma metastatico con diversa primitività. (Codice L1P994)**

Scopo dei progetti di ricerca è raccogliere dati per migliorare la gestione delle manifestazioni cutanee da terapie innovative in oncologia (Anti-EGFR), aumentare la compliance del paziente al trattamento in corso, riducendo il tasso di sospensione/riduzione del trattamento e fornire al paziente, agli operatori sanitari, infermieri e medici una formazione che possa aumentare la conoscenza delle manifestazioni cutanee dei nuovi farmaci e la loro gestione. Viene quindi effettuata la valutazione, da parte di uno specialista dermatologo, della tipologia, frequenza e gravità delle tossicità cutanee correlabili all'utilizzo di agenti anti-EGFR in pazienti trattati secondo la normale pratica clinica.

I diversi progetti hanno raggiunto steps diversi di realizzazione.

Nel primo (Codice L1P23) sono terminati il reclutamento pazienti: 66/66 e la compilazione CRF e si è a buon punto nella compilazione del database elettronico e nella analisi dei dati per la stesura del lavoro.

Per il secondo e terzo progetto (Codice L1P983 e codice L1P994), sottoposti a CMS/CE, sono stati reclutati 60 pazienti per studio e completati compilazione CRF e database e analisi statistica. I dati sono stati presentati come abstracts a 7 congressi.

Sviluppo preclinico e clinico di nuove terapie cellulari in oncologia (Codice L2P1287)

La recente introduzione nella pratica clinica di una nuova classe di farmaci, gli anticorpi immunomodulanti o checkpoint inhibitors, ha rivoluzionato la pratica e la ricerca clinica in oncologia dimostrando per la prima volta l'efficacia clinica di trattamenti volti a colpire le cellule tumorali non direttamente ma per il tramite del sistema immune. Ad oggi sono disponibili numerosi approcci immunoterapici, ciascuno con una propria specificità ed efficacia. In particolare, oltre agli anticorpi immunomodulanti anti-CTLA4 ed anti-PD1, rientrano nell'armamentario immunoterapico citochine, vaccini anti-tumorali, terapie cellulari con effettori (es. CTL, CAR-T), e virus oncolitici. In questo contesto la nuova sfida dell'immunoterapia oncologica sarà rappresentata dallo sviluppo di nuovi e migliori strumenti terapeutici oltre che dallo studio di combinazioni fra questi farmaci due siano in grado di migliorarne l'efficacia a fronte di un miglior profilo di tossicità.

Il presente progetto si propone di sviluppare nuovi prodotti innovativi per terapia cellulare, di attuare un processo di miglioramento dei prodotti attualmente utilizzati presso l'Istituto, di implementare studi clinici di combinazione di vaccini a cellule dendritiche con i nuovi farmaci immunomodulanti. Analizzati, inoltre, i dati clinici relativi alla vaccinazione con cellule dendritiche la cui efficacia risulta rilevante per un terzo dei pazienti trattati, emerge la necessità di sviluppare nuovi ed innovativi prodotti di terapia cellulare. Per fare ciò occorre migliorare l'attuale processo produttivo in tutte le sue parti e ampliare la ricerca preclinica volta allo studio di nuovi prodotti di terapia cellulare.

Obiettivi del progetto sono la implementazione di un modello di produzione "multisito" per la sperimentazione clinica di prodotti di terapie cellulari e il miglioramento dei prodotti attualmente utilizzati presso l'Istituto; inoltre, lo sviluppo del sistema di caricamento con RNA delle cellule dendritiche per utilizzo clinico ed il disegno studi di combinazione vaccino a DC/anticorpi immunomodulanti (es. anti-PD1) I risultati raggiunti nel 2017 vedono la conclusione dello studio di fattibilità produzione vaccini per IRCCS CRO Aviano e convalida di trasporto del prodotto e la introduzione tecnologia CliniMacs in produzione (Apertura change in AIFA e prosecuzione prove sperimentali per passaggio a nuovo metodo di produzione). E' stato effettuato lo studio di comparazione di prostaglandine nel processo di maturazione delle dendritiche (pubblicazione in sottomissione alla rivista Cytotherapy) e lo studio di nuovi ed efficaci sistemi di caricamento delle cellule dendritiche con mRNA tumorale. Inoltre, vi è stata l'approvazione del protocollo Meso-Vax da parte di MSD Global (in corso di sottomissione CEIAVR e AIFA)

Partecipazione del mir-155 e del gene tp53 in un feedback loop regolatorio coinvolto nella resistenza alla terapia nei carcinomi e nelle leucemie (codice L3P1002)

Il progetto di ricerca si pone l'obiettivo di dimostrare, *in vitro* e *in vivo*, l'esistenza di un feedback loop negativo tra il miR-155 e TP53 coinvolto nello sviluppo della resistenza ai farmaci sia nel NSCLC che nelle leucemie, e che questa tendenza può essere invertita agendo sull'espressione del miR-155.

L'attività di Ricerca è proseguita nell'approfondimento dei meccanismi in studio. E' stato pubblicato l'articolo Combining Anti-Mir-155 with Chemotherapy for the Treatment of Lung Cancers. Van Roosbroeck K, Fanini F, Setoyama T et al. Clin Cancer Res. 2017 Jun 1;23(11):2891-2904

Ruolo funzionale delle Regioni Ultraconservate nel tumore al polmone e al colon (Codice L3P1)

il progetto si propone di analizzare quali Ultraconserved regions (UCRs), miRNAs regolati e geni bersaglio sono importanti nella chemio-resistenza, in quanto al momento non vi sono studi che attestano un loro coinvolgimento nei processi di chemio-resistenza. Nello specifico si indagano le

UCRs che sono coinvolte nelle vie metaboliche di TP53 poiché questo gene è molto importante per l'attività di molti farmaci chemioterapici.

Si tratta di un progetto di ricerca impegnativo e di lunga durata; una parte dei dati è stata sottoposta per la pubblicazione e nel corso dell'anno 2017 sono stati eseguiti gli esperimenti richiesti dai revisori nella loro 4^a revisione. Sono state inoltre effettuate:

- **analisi d'espressione dei miRNAs nel complesso *uc.339* precipitato**
- **analisi d'espressione CCNE2 (proteina), ATP5G2 (RNA e proteina) e *uc.339* in CRISPR/Cas9 H1299**
- **analisi sulla formazione di colonie da cellule di CRISPR/Cas9 H1299**
- **costruzione di modelli murini iniettati con CRISPR/Cas9 H1299 e relativa analisi d'espressione di *uc.339* e ATP5G2**
- **ibridizzazione *in situ* di *uc.339* in H1299**
- **analisi della stabilità di RNA di *uc.339***

Il lavoro è stato accettato per la pubblicazione sulla prestigiosa rivista Nature Communications.



Approcci di terapia radiante ipofrazionata nel trattamento radioterapico dei tumori solidi

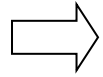
La radioterapia stereotassica frazionata guidata dalle immagini mediante tomoterapia è una opzione terapeutica in molte neoplasie solide, in quanto permette di erogare dosi elevate in maniera altamente conformata al target, risparmiando i tessuti sani circostanti. La irradiazione mediante IGRT ipofrazionata risulta efficace con buona risposta terapeutica e tossicità accettabile, permette di trattare volumi tumorali più ampi con dosi elevate, minimizzando le dosi agli organi critici. Le modalità di erogazione, il calcolo della dose, l'associazione con trattamenti di tipo chemioterapico sono oggetto di specifici protocolli di ricerca clinica finalizzati alla individuazione dei migliori schemi di trattamento in setting specifici.

- **Ipfrazionamento accelerato della dose nel trattamento del mesotelioma pleurico: protocollo di dose escalation (Codice L2P933)**
- **Tumore polmonare localmente avanzato nei pazienti anziani: studio multicentrico prospettico di fase II su radioterapia ipofrazionata e chemioterapia (Codice L2P1079)**
- **radioterapia in ipofrazionamento accelerato e chemioterapia nel tumore polmonare localmente avanzato non microcitoma anatomicamente inoperabile: studio prospettico multicentrico di fase II (Codice L2P1081)**
- **Radioterapia in ipofrazionamento accelerato e chemioterapia nel microcitoma polmonare in stadio limited: studio prospettico multicentrico di fase II (Codice L2P1080)**
- **Combined accelerated hypofractionated radiotherapy and chemotherapy in inoperable locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): multicentric phase II prospective study (Codice L2P984)**
- **Recurrent GBM – HBO2: Accelerated hypofractionated intensity – modulated radiotherapy after hyperbaric oxygenation for recurrent high grade tumor: a pilot study (Codice L2P1214).**
- **Phase 2 trial of Accelerated Hypofractionated intensity – modulated radiotherapy with temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma (Codice L2P1335)**
- **Hypofractionated stereotactic image-guided helical tomotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma (Codice L2P1337)**

I progetti in oggetto hanno richiesto un corposo lavoro di stesura dei diversi protocolli di ricerca e di adempimenti per la sottomissione al Comitato Etico ed alla Autorità Regulatoria. La maggior parte degli studi sono già stati attivati.

In particolare, per il progetto “Ipfrazionamento accelerato della dose nel trattamento del mesotelioma pleurico: protocollo di dose escalation” (Codice L2P933), è stato

eseguito uno studio di fattibilità sulla dose di erogazione (circa 10 pazienti) su un totale di 48 ed è in corso la stesura del lavoro su casistica retrospettiva mentre è in corso l'arruolamento pazienti (6 pz arruolati in 4 mesi). E' stato predisposto un ulteriore Lavoro su casistica retrospettiva (110 pazienti), che è attualmente in press. Si evidenzia che IRST è l'unico centro che fa il tipo di trattamento previsto dal progetto, per cui questo è l'unico studio al mondo.



CTC elimination device: next generation liquid biopsy/surgery (Codice L3P1377)

Scopo del progetto di ricerca è sviluppare un dispositivo medico di nuova generazione in grado di catturare le CTC mediante circolazione extracorporea. Si tratterebbe di una sorta di liquid surgery che realizzerebbe una nuova prospettiva assolutamente innovativa.

Il progetto ha dato esito ad un brevetto (Titolo Brevetto ITA: Dispositivo e metodo per l'eliminazione di entità biologiche e/o chimiche indesiderate da fluidi biologici, Italian patent application Nr. 102016000042170, International patent application Nr. PCT/EP2017/059626) ed è stato oggetto, nell'anno 2017 di applicazioni a importanti Bandi di finanziamento:

FET-OPEN H2020 – 17 / 01 / 2017 (valutazione POS - non finanziato)

FET-OPEN H2020 – 17 / 09 / 2017 (in attesa di valutazione)

In virtù della innovatività del progetto, sono in corso diverse collaborazioni

- 1. KTH Mechanics (istituto Reale di Tecnologia, politecnico svedese), Stockholm, Sweden (Lisa Prah Wittberg, PhD, Associate Professor) - for blood flow studies, device structure conception, etc. (in collaborazione con Prof Talamelli, UniBo, Centro Interdipartimentale di Ricerca Industriale Aeronautica)**
- 2. DTI, Danish Technological Institute, for antibody and aptamer production and proteomics (Kamilla Sofie Pedersen)**
- 3. BioTeZ Berlin-Buch GmbH - for antibody /device coating**
- 4. Diatech Pharmacogenetics s.r.l. - for genomic analysis on cells recovered from the device**
- 5. ARIES s.r.l. - for device construction, industrialization feasibility studies and industrialization**
- 6. BEO MedConsulting Berlin GmbH - for all the bureaucratic issues and documentation on biomedical device creation.**



Vaccinazione con cellule dendritiche autologhe caricate con lisato/omogenato del tumore autologo combinata con radioterapia e/o interferone alfa a basse dosi prelucaferesi in pazienti con melanoma metastatico: studio di fase II randomizzato "Proof of Principle. (Codice L2P14 ABSIDE)

Si tratta di uno studio clinico in aperto, randomizzato, di Fase II, in pazienti con melanoma maligno stadio III non resecabile o stadio IV, con almeno 2 lesioni misurabili. Si intende valutare se diverse condizioni immunostimolanti, quali la somministrazione di Interferone alfa e/o un trattamento radioterapico, da soli o in combinazione, siano in grado di incrementare l'attività immunologica del vaccino a cellule dendritiche in pazienti affetti da melanoma metastatico.

L'obiettivo clinico consiste nel selezionare il regime terapeutico con il miglior tasso di controllo di malattia immuno-relato (irDCR) nelle diverse condizioni immunostimolanti esterne utilizzate in associazione al vaccino con cellule dendritiche caricate con lisato tumorale autologo, mentre l'obiettivo immunologico è quello di comparare, fra i diversi bracci di trattamento, l'attività immunologica, definita come la proporzione di soggetti che sviluppa una sensibilizzazione contro il lisato tumorale e/o la proteina KLH (Key-Hole Lympet Hemocyanin), combinato alla quantificazione di effettori immuni antitumore circolanti dopo almeno 4 dosi di vaccino.

Sono proseguiti l'arruolamento e il trattamento pazienti che al momento sono 20 di cui 18 valutabili, 2 non valutabili (2 screening failure). Sono stati raccolti i campioni biologici relativi a tutti i pazienti arruolati ed eseguite le valutazioni della risposta immune con DTH in tutti i pazienti. Si sono avviati i test immunologici per la valutazione delle risposte immuni antitumorale, valutazione della potency del vaccino.

⇒ **CORE-VAX: Vaccinazione complementare con cellule dendritiche autologhe caricate con omogenato tumorale autologo dopo chirurgia radicale per carcinoma del colon o retto metastatico: studio di fase II. (Codice L2P1001)**

Descrizione: Studio in aperto, a singolo braccio, monocentrico, per valutare la sicurezza e l'efficacia immunologica della vaccinazione con cellule dendritiche caricate con omogenato di tumore autologo in setting adiuvante, dopo resezione curativa per il tumore del colon-retto di stadio IV. Lo studio prevede anche la valutazione di numerosi obiettivi secondari preclinici e clinici.

Sono proseguiti l'arruolamento e il trattamento pazienti che al momento sono 5. Si è quindi prossimi al raggiungimento del 1°step, che consentirà di effettuare la successiva interim analysis (prevista dopo i primi 7 pazienti). Lo studio è stato promosso e si è avuta l'apertura centro del CRO di Aviano. A gennaio 2017 il progetto è stato presentato al Bando AIRC, ma a novembre è stato comunicato che non è stato finanziato.

⇒ **Met-heremyta: studio clinico e traslazionale di fase II con doxorubicina liposomiale (myocet) più docetaxel, trastuzumab e metformina come terapia sistemica primaria per il cancro della mammella operabile e localmente avanzato her-2 positivo. (Codice L2P71)**

L'obiettivo di questo studio è di determinare se l'aggiunta di metformina al Myocet con il docetaxel, dato in concomitanza con il trastuzumab, possa incrementare il tasso di remissione completa patologica e il tasso di chirurgia conservativa, senza tossicità cardiaca rilevante.

E' stato completato il primo stadio con 22 pazienti arruolati e valutabili, di cui 7 hanno avuto una pCR; ripreso l'arruolamento per il secondo stadio; arruolati complessivamente 33 pazienti, di cui 20 in IRST

Si sono inoltre definiti studi correlativi relativi a questo progetto:

- Valutazione precoce della risposta mediante 18F-fluorotimidina (FLT)-PET (baseline e prima del 2° ciclo)
- Valutazione precoce della risposta mediante Diffusion-weighted breast MRI (baseline e dopo 2° ciclo)
- miRNA
- studio in vitro su linee cellulari per identificare i 10 miRNA maggiormente disregolati (5 up-regolati e 5 down-regolati) dopo trattamento con metformina rispetto a controlli non trattati
- studio in vivo dei 10 miRNA identificati in vitro, su biopsia basale e sul pezzo tumorale dell'intervento chirurgico
- Valutazione della risposta immunologica: determinazione dei livelli di CD8+ T, Th1 T, cellule T regolatorie CD4+CD25+

Implementazione ed attivazione di una Zebrafish Facility in IRST e realizzazione di attività di ricerca su colture primarie di tumori rari: sarcomi, tumori testa collo, neuroendocrini e ghiandole endocrine, tumori del SNC, nonché di metastasi ossee di tumori solidi. La conferma dei meccanismi di formazione dei tumori e della loro storia naturale fino alla formazione delle metastasi, studiati in modelli di preclinica, e valutati su campioni biologici umani, non può prescindere dalla conferma su modelli sperimentali in vivo. Per questo è importante l'implementazione in IRST del modello zebrafish. Rispetto all'utilizzo del modello murino, ci sono diversi vantaggi nell'utilizzo tra cui i costi molto più ridotti. Il progetto prevede l'utilizzo di tecniche di acquacultura per il mantenimento e la riproduzione dei pesci adulti, al fine di ottenere una popolazione stabile autoctona di Danio Rerio; sarà quindi possibile implementare specifici progetti di ricerca

- Sviluppo di un modello traslazionale di xenograft (PDX) di metastasi ossee da tumori solidi, derivate da paziente (Codice L3P1033)
- Sviluppo di un modello traslazionale di xenograft (PDX) di tumori rari derivati da pazienti (Codice L3P1032)

Il progetto Codice L3P1033 è proseguito nell'anno 2017 anche con l'attivazione dei centri di Modena, Bolzano, Bari e Roma. Sono stati effettuati la formazione obbligatoria per operatori del benessere animale ed uno stage specifico per l'apprendimento di tecniche necessarie; si è avuta inoltre la partecipazione degli operatori a congressi specifici italiani ed all'estero.

Per il progetto Codice L3P1032 sono stati arruolati 12 pazienti e si sono allestite colture primarie di 7 di essi. L'attività di ricerca è stata oggetto di pubblicazione, con diversi lavori pubblicati o sottomessi a riviste scientifiche

- 1 paper pubblicato su Biol Open, IF 2.135, IRCCS=6
- 1 paper (accepted) su Therapeutic Advances in Medical Oncology; IF 6.29; IRCCS 6
- 1 paper (under review) in Journal of Translational Medicine; IF 3.78; IRCCS 6
- 1 paper (under review) in JOVE; IF 1,23; IRCCS 4
- 1 paper ready to be submitted in International Journal of Molecular Sciences ; IF 3.22; IRCCS 6

⇒ **Second line in neuroendocrine carcinomas: CAPTEM or FOLFIRI: a randomized phase II trial (SENECA study)_ IRST 100.22 (Codice L2P1246)**

Questo protocollo di ricerca clinica prevede, oltre all'arruolamento dei pazienti, una analisi del mirnoma come studio pilota su 15 pt+15 donatori per identificazione marcatori .

Lo studio, attivato in IRST il 23/02/2017 ha richiesto la predisposizione della documentazione necessaria alla sottomissione al CMS, AIFA e CEIIAV e altri 7/19 centri partecipanti (Ottobre 2017). Si sono riscontrati problemi nell'attivazione dei centri partecipanti. Nel contempo, il progetto è stato presentato per il Bando AIFA per la ricerca indipendente ed alla Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC) nella sezione del Bando My First grant AIRC 2017 (PI Bongiovanni). Sono stati arruolati 4 pazienti in IRST e 2 presso INT Milano

⇒ **RENAL-VAX: Vaccinazione con cellule dendritiche pulsate con omogenato tumorale autologo in combinazione con IL2 alte 131/dosi e radioterapia immunomodulante nel carcinoma renale metastatico: studio clinico di fase II (Codice L2P979)**

Studio monocentrico di fase II in aperto in pazienti con carcinoma renale metastatico in progressione dopo almeno 2 linee di terapia.

L'obbiettivo primario dello studio è la risposta obiettiva, secondari la sopravvivenza, la tossicità e le risposte immunologiche. Il trattamento in studio prevede tre dosi di radioterapia a 6-12 Gy in almeno una e per un massimo di cinque lesioni metastatiche somministrate ai giorni -4, -3, -2 o -3, -2, -1 prima del primo e del terzo ciclo di vaccino + IL 2.

Si è avviato l'arruolamento dei pazienti, registrando 1 screening failure ed una raccolta di tessuto che non ha dato esito per paziente scaduto allo screening.

⇒ **Ricerca di potenziali target terapeutici nel carcinoma mammario triplo negativo (nuovo progetto) "PD-L1, TILs e AR quali indicatori di aggressività e target potenziali nei TNBCs"**

I carcinomi della mammella si dividono in 3 grossi sottogruppi in base alla presenza o meno, nelle cellule tumorali, di specifiche molecole:

- carcinomi a recettori ormonali positivi (recettori estrogenici e/o recettori progestinici),
- carcinomi HER2-positivi,
- carcinomi “triplo-negativi”, così denominati perché sprovvisti sia di recettori estrogenici e progestinici che di HER2.

Per i tumori triplo-negativi non si sono ad oggi individuate molecole che possano rappresentare il bersaglio di farmaci efficaci antitumorali. Per questo motivo, la chemioterapia, con i ben noti effetti collaterali, è ad oggi pressoché l'unico trattamento utilizzato per questo tipo di tumore.

Questo studio si propone di indagare il possibile ruolo di varie molecole come potenziali bersagli terapeutici nei tumori triplo-negativi:

- valutare la presenza e attività di recettori androgenici
- valutare la presenza di linfociti infiltranti il tumore
- valutare i livelli e la attività di recettori tirosin-kinasici (un tipo di molecole rivelatesi utili target terapeutici in vari tipi di tumore), a partire da ricerche di letteratura e database pubblicamente disponibili

Il ruolo delle molecole viste sopra verrà studiato in differenti contesti sperimentali:

L'individuazione di validi target terapeutici può in seguito aprire la strada, previa valutazione dell'attività anche su modelli animali, a sperimentazioni cliniche su pazienti.

E' stata predisposta la documentazione per la presentazione del progetto al CMS e ne è stata verificata la fattibilità attraverso la ricerca e la selezione della casistica presso le Anatomie Patologiche. Individuati 80 casi di pazienti che hanno effettuato chemioterapia adiuvante e 26 di pazienti con malattia metastatica. Si è applicato ai Bandi AICR Worldwide e Trialect per trovare un finanziamento che consenta di acquisire una ulteriore risorsa da dedicare al progetto

Dr. Fabio Falcini,
*Coordinatore Comitato Medico
Scientifico*