

## S.C. Epidemiologia Clinica

### Analisi del profilo di espressione genica mediante tecnica microarrays, nel carcinoma mammario

*Linea di ricerca:* 1 - Oncologia Predittiva

*Programma:* d - Nuove tecniche di diagnostica biologica e molecolare

*Responsabile:* Paolo Bruzzi

*Partecipanti:* Alessandra Gennari, Beatrice Dozin

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* "signatures" molecolari; DNA microarrays; cellule tumorali/endoteliali circolanti

*Altre strutture IST:* S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.S. Senologia Chirurgica Avanzata (G. Canavese); S.C. Oncologia Medica A (P. Pronzato); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini)

*Altri Enti coinvolti:* S.C. Oncologia Medica, Ospedale Livorno (A. Falcone); S.C. Oncologia Medica, Ospedale di Prato (A. Di Leo); S.C. Oncologia Medica, Ospedale Unico della Versilia (D. Amoroso);

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologico sperimentale

*Area di interesse:* diagnostica

*Soggetti cofinanziatori:* Roche, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori

#### *Background*

L'analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma mammario, con tecnica microarrays, ha permesso di identificare classi funzionali di geni che distinguono gruppi di neoplasie a maggiore e minore aggressività, consentendo una più precisa modulazione della terapia. Uno degli aspetti più rilevanti di questa tecnica è atteso dalla sua capacità di predire le diverse risposte ai trattamenti farmacologici che si osservano in pazienti affetti da tumori apparentemente identici. Un ulteriore sviluppo è rappresentato dalla possibilità di analizzare il profilo di espressione genica sulle cellule tumorali circolanti e di valutarne la corrispondenza con quello effettuato sul materiale tissutale. Quest'ultimo permetterebbe di utilizzare l'espressione genica su prelievo periferico come surrogato di quella effettuata su campione tissutale, semplificando notevolmente l'intera procedura sia dal punto di vista tecnico che in termini di disturbo per il paziente.

Su questo background, nel corso del triennio, si è innestato, grazie all'apporto della dott.ssa Gennari, un interesse focalizzato sul ruolo dell'insulinoresistenza nell'eziologia e nella prognosi del carcinoma mammario e sui relativi meccanismi molecolari. Parallelamente, sono state avviate analisi sul ruolo di fattori molecolari e clinici come modificatori dell'efficacia delle terapie nel carcinoma mammario. Nel contempo, l'ipotesi di analizzare il profilo di espressione genica sulle cellule tumorali circolanti si è rivelato per ora non percorribile, per difficoltà sia tecniche che organizzative.

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

L'obiettivo generale di questa attività di ricerca è l'individuazione di marcatori prognostici o predittivi utili alla modulazione dei trattamenti nel carcinoma mammario. A questo scopo, inizialmente si volevano generare e validare "signatures" molecolari di tipo prognostico e predittivo su cellule tumorali periferiche. Questo, come detto, non è stato possibile, per cui la ricerca si è concentrata sull'obiettivo di individuare signatures prognostiche correlate con i geni dell'insulinoresistenza e fattori molecolari predittivi dell'efficacia dei trattamenti nel carcinoma mammario. Nel frattempo, sono proseguite analisi retrospettive e prospettiche con l'obiettivo di definire i regimi terapeutici ottimali in varie situazioni cliniche del carcinoma mammario

#### *Beneficiari*

Pazienti.

#### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Il risultato più importante di questa attività di ricerca è la dimostrazione, attraverso una revisione sistematica pubblicata sul JNCI, che l'efficacia delle antracicline nella terapia adiuvante del c. mammario operato è limitata alle pazienti con tumori HER2 positivi. Questo risultato sta portando alla modificazione delle linee guida internazionali per il trattamento adiuvante del c. mammario anche alla luce dei rischi associati all'utilizzo di antracicline, oggetto di una specifica analisi dell'Istituto, comunicata nel 2007 sulla stessa rivista sotto forma di lettera.

Un secondo risultato di particolare rilevanza è la messa a punto e la validazione interna ed esterna di uno score prognostico generato a partire da un set di 143 geni predefiniti legati al pathway insulin/IGF, utilizzando datasets pubblicati di analisi di microarray nel carcinoma mammario operato. Questi geni sono stati utilizzati per sviluppare un predittore di outcome (RFS) su un training set di 102 carcinomi mammari selezionati a random da 159 pazienti nel database GEO (GSE1456). Il predittore di outcome è stato validato sui rimanenti 57 pazienti. Una gene expression signature, basata su 15 geni, è stata identificata nel training set. Nel validation set, il RFS a 8 anni era 97% (SE = 3%) nelle pazienti a basso rischio e 54% (SE = 10%) nelle pazienti ad alto rischio (p = 0.03). Su altri data set disponibili lo score prognostico ha conservato un buon potere discriminante. Questi dati sono stati presentati a vari congressi internazionali e saranno prossimamente pubblicati. E' stato inoltre avviato, in collaborazione con l'Università

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

di Trieste e con partners privati, uno studio finalizzato allo sviluppo di uno score prognostico a partire da tutti i geni inseriti nei vari predittori sviluppati e validati presenti in letteratura, compresi i geni dell'insulinoresistenza. Lo sviluppo e la validazione sfruttano la disponibilità di una banca di tessuti biologici dell'Università di Trieste, dove sono presenti campioni e dettagliata storia clinica relativi a più di 600 casi di tumore mammario

Questi risultati, insieme alle evidenze della letteratura internazionale, saranno infine utilizzati per disegnare e avviare uno studio di fase II di terapia preoperatoria nel c. mammario utilizzando un agente antidiabetico che agisce sui meccanismi di insulinoresistenza, la metformina. Lo studio sarà sviluppato in due subset diversi di pazienti, per valutare l'effetto del farmaco sulla proliferazione tumorale e l'effetto della sua associazione con chemioterapia primaria sul tasso di risposte complete patologiche, in relazione allo stato di insulinoresistenza della paziente e alla sua classificazione in base allo score prognostico.

Vanno infine citati, tra gli altri, i risultati dello studio sulla terapia di mantenimento con taxani nel carcinoma mammario metastatico, e vari studi prognostici.

### *Elenco pubblicazioni:*

Bottini A.-Generali D.-Brizzi M.-Fox S.-Bersiga A.-Bonardi S.-Allevi G.-Aguggini S.-Bodini G.-Milani M.-Dionisio R.-Bernardi C.-Montrucchi A.-Bruzzi P.-Harris A.-Dogliotti L.-Berruti A.

Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients.

J. Clin. Oncol. 24:3623/3628, 2006

Gennari A.-Amadori D.-De Lena M.-Nanni O.-Bruzzi P.-Lorusso V.-Manzione L.-Conte P.

Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first line chemotherapy in metastatic breast cancer.

J. Clin. Oncol. 24:3912/3918, 2006

Clavarezza M.-Del Mastro L.-Pronzato P.-Bruzzi P.-Venturini M.

Re: acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. Letter.

J. Natl. Cancer Inst. 99:1050/1051, 2007

Gennari A.-De Tursi M.-Carella C.-Ricevuto E.-Orlandini C.-Frassoldati A.-Conte P.-Bruzzi P.-Iacobelli S.

Epirubicin plus low dose trastuzumab in HER2 positive metastatic breast cancer.

Breast Cancer Res. Treat. Epub Sep 13, 2008

Gennari A.-Sormani M.-Pronzato P.-Puntoni M.-Colozza M.-Pfeffer U.-Bruzzi P.

HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials.

J. Natl. Cancer Inst. 100:14/20, 2008

Tinari N.-Lattanzio R.-Querzoli P.-Natoli C.-Grassadonia A.-Alberti S.-Hubalek M.-Reimer D.-Nenci I.-Bruzzi P.-Piantelli M.-Iacobelli S.

High expression of 90K (Mac-2 BP) is associated with poor survival in node-negative breast cancer patients not receiving adjuvant systemic therapies.

Int. J. Cancer, in press

### **Modellazione a computer di aspetti della risposta linfocitaria a vaccini**

*Linea di ricerca:* 2 – Interazioni ospite-tumore

*Programma:* c – Alterazioni dell'immunità innata associata ai tumori e meccanismi di sovversione delle risposte antitumorali

*Responsabile:* Roberto Puzone

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* modellazione a computer; sistema immunitario; vaccini

*Altri Enti coinvolti:* Umass Medical School, Worcester, USA (L. Selin, R.M. Welsh); DOBIG, Università di Genova (F. Celada); University of NY (F. Celada, C.S. Peskin); IRB Bellinzona CH (A. Lanzavecchia); Università di Milano Bicocca (S. Bandini)

*Tipologia progetto:* tecnologie abilitanti

*Area di interesse:* descrittiva a fini conoscitivi

*Soggetti cofinanziatori:* NIH/New York University

### *Background*

La modellazione a computer di aspetti della risposta del sistema immunitario trova applicazione nello studio preliminare delle migliori strategie di stimolo anticorpale, antivirale e antitumorale. L'attrattiva dell'approccio è anche

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

legata al suo costo decisamente contenuto, per cui un corretto contributo alla ben più onerosa indagine sperimentale fornisce un apprezzabile risparmio di risorse, nonché un supporto che può portare contributi specifici.

L'Università di Genova ha sviluppato dal 1992, in collaborazione con IBM Watson Res. Center NY and HJD-NYU, un simulatore di sistema immunitario adeguato a rappresentare vari aspetti della maturazione clonale nella risposta primaria e secondaria. Il simulatore è un sistema discreto ad agenti, specifico per il campo immunitario, che utilizza un metodo di "sperimentazione su computer" analogo agli attuali approcci utilizzati oggi nelle simulazioni su computer in campo biochimico e cellulare. Il simulatore attuale è interamente rifatto, in linguaggio C, ed è stato utilizzato per attività di ricerca in campo nazionale (MURST 1999 e MIUR 2001), internazionale (NIH - USA) e didattico (Univ. di Genova-docenza a contratto, Univ. Princeton). Ovviamente tale approccio modellistico si integra con altri strumenti di modellazione analitico-statistica per gli aspetti dell'indagine su cui sono applicabili (Mathematica, SPSS, R).

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Con gli strumenti informatici suddetti il progetto prevede l'indagine modellistica applicata allo studio preliminare delle strategie migliori di stimolo antivirale e antitumorale. Il sistema immunitario specifico infatti aggredisce i suoi principali obiettivi (batteri, virus, cellule infette o tumorali) attraverso un sistema integrato, complesso e ridondante, che risponde in modo poi complessivamente piuttosto deterministico attivando le opportune azioni (umorale, cellulare, ecc) a seconda delle caratteristiche dell'antigene con cui viene in contatto. Questa risposta adatta è quella da stimolare o modificare con un vaccino, le cui caratteristiche si vorrebbero legare a caratteristiche antigeniche che possono essere inserite nel modello simulato a computer, tenuto conto delle caratteristiche di crossreattività e di omeostasi che caratterizzano la memoria immunologica, nonché a semplici modelli di tolleranza immunologica. A tale scopo è prevista la rimodellazione dei meccanismi di attivazione, memoria e omeostasi dei linfociti T citotossici, l'omeostasi e apoptosi dei linfociti B plasma e memory, nonché l'indagine di semplici modelli di tolleranza e tumoral escape a livello di linfociti T, in collaborazione e con la guida di importanti centri sperimentali di ricerca immunologica internazionali (IRB, Bellinzona CH, Prof. Lanzavecchia; Umass Medical School, Worcester USA, Prof. Selin, Prof. Welsh).

### *Beneficiari*

La modellazione informatica sotto la guida di gruppi sperimentali immunologici internazionali di grande prestigio consente di consolidare competenze modellistiche utili nel campo dell'immunologia sperimentale ma anche in altri campi di biocomputing; in questo caso, in particolare, comprende la realizzazione in loco di software originale di simulazione specifico, con alto livello di prestazioni ma targetato all'uso su sistemi informatici a basso costo e ampiamente disponibili.

### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Sono stati ottenuti buoni risultati sviluppando il simulatore e le interazioni TCR recettore in modo adeguato per rappresentare fenomeni di risposta immunitaria a vaccini crossreattivi e meccanismi di annullamento di memoria immunitaria pregressa (attrition), riportati nelle pubblicazioni di ottimo livello realizzate con UMASS e NYU. E' stato anche fatto un ulteriore lavoro di analisi sulla struttura informatica del modello pubblicata in collaborazione con Dobig-Università di Genova e Computer Science- Milano Bicocca. Il simulatore è stato fornito gratuitamente per lavori di didattica sperimentale all'Università di Princeton (Computer Science e Immunology). Infine è in sottomissione un ulteriore lavoro con NYU e UMASS contenente i risultati di alcune simulazioni di risposte di linfociti citotossici memoria umani.

Il software di simulazione immsim-c, in gran parte realizzato nel nostro Istituto, è stato dato in licenza ad NYU, all'interno di un contratto di collaborazione scientifica.

### *Elenco pubblicazioni:*

Bahl K.-Kim S.-Calcagno C.-Gherzi D.-Puzone R.-Celada F.-Selin L.-Welsh R.

IFN induced attrition of CD8 T cells in the presence or absence of cognate antigen during the early stages of viral infections.

J. Immunol. 176:4284/4295, 2006

Bandini S.-Celada F.-Manzoni S.-Puzone R.-Vizzari G.

Modelling the immune system with situated agents.

Lect. Notes Comput. Sc. 3931:231/243, 2006

Cornberg M.-Chen A.-Wilkinson L.-Brehm M.-Kim S.-Calcagno C.-Gherzi D.-Puzone R.-Celada F.-Welsh R.-Selin L.

Narrowed TCR repertoire and viral escape as a consequence of heterologous immunity.

J. Clin. Invest. 116:1443/1456, 2006

Cheng Y.-Gherzi D.-Calcagno C.-Selin L.-Puzone R.-Celada F.

A discrete computer model of the immune system reveals competitive interactions between the humoral and cellular branch and between cross-reacting memory and naïve responses.

Vaccine Epub Dec 18, 2008

## **Svilupi metodologici e statistici innovativi per la ricerca clinica**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* d - Verifica di efficacia e appropriatezza nell'applicazione clinica dell'innovazione biomedica e tecnologica

# Consuntivo progetti RC 2006-2008

*Responsabile:* Paolo Bruzzi

*Partecipanti:* Beatrice Dozin, Alessandra Gennari

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* sperimentazioni cliniche; tumori rari; endpoints surrogati

*Altre strutture IST:* S.C. Oncologia Medica A (L. Del Mastro); S.C. Coordinamento Regionale Cure Palliative (M. Costantini)

*Altri Enti coinvolti:* Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Biostatistica, Università di Genova (M.P. Sormani); Istituto Nazionale Tumori, Milano (P. Casali); Cattedra di Oncologia Medica, Università di Torino, Ospedale S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino (A. Berruti, L. Dogliotti); Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, VR (M. Venturini)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

## *Background*

La metodologia della sperimentazione clinica definita, a partire dagli anni '50, appare oggi inadeguata e inefficiente per affrontare molte moderne problematiche di ricerca clinica. Questo provoca un progressivo scollamento fra l'apparente accettazione della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM) come fondamento sia delle Linee Guida che della pratica clinica, e le reali motivazioni su cui si basano a) scelte e decisioni delle Agenzie Regolatorie, b) raccomandazioni contenute nelle Linee Guida, c) comportamenti adottati nella pratica clinica. La conseguenza di questa ambiguità è un notevole disagio e disorientamento della comunità clinica che si traduce in una notevole eterogeneità di comportamenti. In particolare, in Oncologia, vari elementi della dottrina metodologica ortodossa sono chiaramente inadeguati per affrontare le problematiche che stanno emergendo nella ricerca terapeutica.

Questo progetto si propone di affrontare queste problematiche sia sul piano teorico, sviluppando e proponendo soluzioni innovative, sia sul piano pratico, applicando queste soluzioni e altre, tra le molte proposte in questi anni, che appaiono particolarmente promettenti, nel disegno di nuovi studi clinici e nell'analisi e interpretazione di studi già completati. In particolare, questo progetto si riallaccia allo studio, recentemente pubblicato da questo gruppo, sulla validazione della risposta obiettiva alla chemioterapia come surrogato della sopravvivenza nel c. mammario metastatico (Bruzzi P, et al, J Clin Oncol. 23(22):5117-25, 2005) e alle elaborazioni teoriche, cui ha contribuito il nostro gruppo, sull'impiego di modelli Bayesiani nelle sperimentazioni cliniche nei tumori rari (Tan SB, Dear KB, Bruzzi P, Machin D. BMJ. 327(7405):47-9, 2003).

## *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

L'obiettivo generale di questo progetto è quello di mettere a punto e validare nuovi strumenti metodologici per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici.

Gli scopi specifici sono: A) ampliare l'esperienza finalizzata alla validazione di vari endpoint proposti come surrogati della sopravvivenza in varie patologie sia neoplastiche che non neoplastiche B) sviluppare una metodologia statistica originale per la validazione di endpoints surrogati C) sviluppare e validare in situazioni concrete metodologie per gli studi di fase II che si differenzino dai classici studi di fase II per quanto riguarda l'endpoint primario, la selezione dei pazienti, il disegno di studio e l'impianto statistico, D) verificare l'utilità degli approcci proposti in questi anni per le sperimentazioni cliniche di efficacia nei tumori rari che si basano su impostazioni statistiche di tipo Bayesiano.

Nel triennio 2006-2008 l'obiettivo è stato quello di sviluppare in parallelo queste quattro linee di ricerca, collaborando con altri gruppi italiani e internazionali, sia di clinici che di biostatistici.

## *Beneficiari*

Ricercatori clinici.

## *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

L'attività di ricerca nell'ambito di questo progetto è in continua evoluzione, per cui è possibile parlare solo di consuntivi intermedi.

A-B. Il lavoro di ricerca teorica, finalizzato allo sviluppo di una metodologia originale per la validazione di endpoints surrogati non ha trovato finora soluzioni soddisfacenti, proponibili per un utilizzo in ambito internazionale. E' stata però completata una revisione critica delle metodologie comunemente impiegate a questo scopo, che e' stata utilizzata nell'interpretazione di ricerche terapeutiche in ambito cardiologico (cardiopatía ipertrofica) e neurologico (sclerosi multipla) oltre che, naturalmente oncologico (carcinoma mammario e polmonare e carcinoma superficiale della vescica) con risultati di notevole rilievo.

E' stata inoltre pianificata e disegnata una revisione sistematica finalizzata alla validazione della risposta alla chemioterapia primaria come endpoint surrogato nel c. mammario operabile

C. Sono stati disegnati e analizzati vari studi di fase II che rispondono alle problematiche poste dai farmaci antineoplastici di più recente sviluppo, per i quali non necessariamente l'attività (e quindi l'efficacia) terapeutica si manifesta attraverso l'ottenimento della risposta obiettiva. Sono stati avviati/completati vari studi di fase I/II, II o III in ambito emato-trapiantologico e oncologico, che hanno richiesto lo sviluppo e l'applicazione di metodologie originali.

D. Nell'ambito dei tumori rari è proseguita la collaborazione con l'Italian Sarcoma Group, e soprattutto, si è partecipato, in collaborazione con l'ESMO, alla stesura di un documento metodologico, presentato alla Commissione Europea, per la promozione della ricerca e della appropriatezza clinica.

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

Da ricordare la pubblicazione (NEJM) di un importante studio terapeutico in un tumore raro, il carcinoma adrenocorticale, la cui interpretazione ha richiesto un'impostazione metodologica originale, e varie pubblicazioni sul neuroblastoma.

### *Elenco pubblicazioni:*

Aloisi A.-Di Gregorio S.-Stagno F.-Guglielmo P.-Mannino F.-Sormani M.-Bruzzi P.-Gambacorti C.-Saglio G.-Venuta S.-Giustolisi R.-Messina A.-Vigneri P.

BCR/ABL nuclear entrapment kills human CML cells: ex vivo study on 35 patients with the combination of imatinib mesylate and leptomycin B.  
Blood 107:1591/1598, 2006

Bacigalupo An.-Lamparelli T.-Barisione G.-Bruzzi P.-Guidi S.-Alessandrino P.-Di Bartolomeo P.-Oneto R.-Bruno B.-Sacchi N.-Van Lint M.-Bosi A.

Thymoglobulin prevents chronic graft versus host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant related mortality: long term follow up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation.  
Biol. Blood Marrow Transplant. 12:560/565, 2006

Generali D.-Fox S.-Berruti A.-Brizzi M.-Campo L.-Bonardi S.-Wigfield S.-Bruzzi P.-Bersiga A.-Allevi G.-Milani M.-Aguggini S.-Dogliotti L.-Bottini A.-Harris A.

Role of carbonic anhydrase IX expression in prediction of the efficacy and outcome of primary epirubicin/tamoxifen therapy for breast cancer.  
Endocr. Relat. Cancer 13:921/930, 2006

Merlo D.F.-Sormani M.-Bruzzi P.

Molecular epidemiology: new rules for new tools?  
Mutat. Res. Fund. Mol. M. 600:3/11, 2006

Laurent S.-Palmisano G.-Martelli A.-Kato T.-Tazzari P.-Pierri I.-Clavio M.-Dozin B.-Balbi G.-Megna M.-Morabito A.-Lamparelli T.-Bacigalupo An.-Gobbi M.-Pistillo M.P.

CTLA/4 expressed by chemoresistant, as well as untreated, myeloid leukaemia cells can be targeted with ligands to induce apoptosis.  
Br. J. Haematol. 136:597/608, 2007

Maron B.-Spirito P.-Shen W.-Haas T.-Formisano F.-Link M.-Epstein A.-Almquist A.-Daubert J.-Lawrenz T.-Boriani G.-Estes N.-Favale S.-Piccinino M.-Winters S.-Santini M.-Betocchi S.-Arribas F.-Sherrid M.-Buja G.-Semsarian C.-Bruzzi P.

Implantable cardioverter defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.  
JAMA 298:405/412, 2007

Puntoni M.-Zanardi S.-Branchi D.-Bruno S.-Curotto A.-Varaldo M.-Bruzzi P.-Decensi A.

Prognostic effect of DNA aneuploidy from bladder washings in superficial bladder cancer.  
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 16:979/983, 2007

Terzolo M.-Angeli A.-Fassnacht M.-Daffara F.-Tauchmanova L.-Conton P.-Rossetto R.-Buci L.-Sperone P.-Grossrubatscher E.-Reimondo G.-Bollito E.-Papotti M.-Saeger W.-Hahner S.-Koschker A.-Arvat E.-Ambrosi B.-Loli P.-Lombardi G.-Mannelli M.-Bruzzi P.-Mantero F.-Allolio B.-Dogliotti L.-Berruti A.

Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma.  
N. Engl. J. Med. 356:2372/2380, 2007

Berruti A.-Brizzi M.-Generali D.-Ardine M.-Dogliotti L.-Bruzzi P.-Bottini A.

Presurgical systemic treatment of nonmetastatic breast cancer: facts and open questions.  
Oncologist 13:1137/1148, 2008

De Bernardi B.-Gambini C.-Haupt R.-Granata C.-Rizzo A.-Conte M.-Tonini G.P.-Bianchi M.-Giuliano M.-Luksch R.-Prete A.-Viscardi E.-Garaventa A.-Sementa A.-Bruzzi P.-Angelini P.

Retrospective study of childhood ganglioneuroma.  
J. Clin. Oncol. 26:1710/1716, 2008

De Bernardi B.-Mosseri V.-Rubie H.-Castel V.-Foot A.-Ladenstein R.-Laureys G.-Beck M.-De Lacerda A.-Pearson A.-De Kraker J.-Ambros P.-De Rycke Y.-Conte M.-Bruzzi P.-Michon J.

Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESGI study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group.  
Br. J. Cancer 99:1027/1033, 2008

Guarneri V.-Frassoldati A.-Bruzzi P.-D'amico R.-Belfiglio M.-Molino A.-Bertetto O.-Cascinu S.-Cognetti F.-Di Leo A.-Pronzato P.-Crino' L.-Agostara B.-Conte P.

Multicentric, randomized phase III trial of two different adjuvant chemotherapy regimens plus three versus twelve months of trastuzumab in patients with HER/2 positive breast cancer (Short/HER trial; NCT00629278).  
Clin. Breast Cancer 8:453/456, 2008

Sormani M.P.-Tintore' M.-Rovaris M.-Rovira A.-Vidal X.-Bruzzi P.-Filippi M.-Montalban X.

Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis.  
Ann. Neurol. 64:428/433, 2008

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

### **Nuovi approcci per l'utilizzo di linee guida di pratica clinica per la promozione e il monitoraggio della qualità assistenziale**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* f - Sperimentazione gestionale: reti informatiche e sistemi assistenziali integrati

*Responsabile:* Paolo Bruzzi

*Partecipanti:* Beatrice Dozin

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* linee guida; reti assistenziali; governo clinico

*Altre strutture IST:* Direzione Scientifica (R. Rosso); S.S. Prevenzione Secondaria e Screening (L. Bonelli); S.S. Centro Tumori Ereditari (L. Varesco); S.C. Coordinamento Regionale Cure Palliative (M. Costantini)

*Altri Enti coinvolti:* Assessorato Sanità, Regione Liguria (G. Paoli, S. Vigna); Aziende sanitarie e ospedaliere della SSR Regione Liguria (referenti vari); Alleanza contro il Cancro

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* Regione Liguria; Ministero della Salute

#### *Background*

Negli ultimi due decenni si è progressivamente affermato il principio per cui la pratica clinica dovrebbe essere basata sull'intero patrimonio di conoscenze scientifiche a disposizione della comunità medica (Evidence Based Medicine), elaborato e interpretato in base a principi espliciti e condivisi (Revisione Sistemica), da cui dovrebbero discendere le Linee Guida, raccomandazioni per la pratica clinica. Si è così assistito ad un proliferare di linee guida, anche sullo stesso argomento, sviluppate da varie agenzie ed associazioni, utilizzando metodologie di qualità spesso sub-ottimale e metodi di presentazione molto diversi. Un particolare problema deriva dai tempi e dalle risorse necessari per la loro elaborazione, che le rendono in certi casi già superate al momento della loro pubblicazione e che ne ostacolano il tempestivo aggiornamento: le linee guida più recenti di molte agenzie e associazioni fanno riferimento a evidenze vecchie di 3-4 o più anni, cosa inaccettabile considerando come nuovi strumenti diagnostico-terapeutici siano continuamente proposti per la pratica clinica. In questa situazione, ha poco senso che un'agenzia sanitaria regionale, per dotarsi di (un sistema di) linee guida, ne sviluppi di originali, considerando il grande dispendio di risorse e tempo. D'altra parte, la scelta tra le varie linee guida disponibili sarebbe comunque arbitraria, mentre linee guida nazionali prodotte da agenzie riconosciute sono presenti solo per una minoranza delle problematiche. Riassumendo, oggi, in molte aree della medicina, al gran numero di linee guida pubblicate su riviste e siti web non corrisponde la disponibilità di uno strumento aggiornato ed efficiente per promuovere e valutare la qualità dell'assistenza.

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Il presente progetto pilota nasce dall'esigenza del SSR ligure di sviluppare un sistema complessivo di assistenza oncologica integrata che richiede, come strumento fondamentale di programmazione e valutazione, il riferimento costituito da linee guida di pratica clinica di facile applicazione e costantemente aggiornate. Sulla base delle considerazioni precedenti, si ritiene che tale riferimento possa essere sviluppato attraverso una operazione di sintesi critica delle raccomandazioni contenute nelle linee guida più affidabili e aggiornate, ma che a questo scopo sia necessario elaborare e validare una metodologia originale. L'obiettivo generale di questo progetto è quello di mettere a punto un sistema per la produzione di linee guida a livello locale che risponda ai requisiti di scientificità e trasparenza ma che sia sufficientemente agile, di facile aggiornamento, e che permetta di derivare indicatori di qualità dell'assistenza di facile utilizzo.

Per il triennio 2006-2008 l'obiettivo è quello di arrivare a far adottare dal SSR Ligure un set esaustivo di linee guida di nuova concezione per la prevenzione, diagnosi e terapia del c. mammario e del c. coloretale, sviluppate con il contributo e il consenso di tutti gli operatori coinvolti e aggiornate su base annuale, e di elaborare e utilizzare concretamente una serie di indicatori della qualità dell'assistenza per queste due neoplasie.

#### *Beneficiari*

- Sistema Sanitario Ligure
- Agenzia Regionale Servizi Sanitari
- Sistema Sanitario Nazionale

#### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Il progetto si è sviluppato inizialmente con la definizione della metodologia per l'elaborazione di linee guida locali. Nel corso del 2007 sono stati completati i documenti sintetici che rappresentano le Linee Guida regionali per prevenzione, diagnosi e trattamento del c. coloretale e del c. mammario. Di fatto, questi rappresentano delle sinossi di indicazioni contenute in un pool di 10 repository di linee guida internazionali (di cui 2 italiani), selezionati in base alla qualità metodologica e/o all'autorevolezza. Da queste sinossi emerge la sostanziale concordanza delle raccomandazioni per la stragrande maggioranza delle situazioni cliniche, confermando l'inutilità di sviluppare linee guida originali. Questi

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

documenti sono stati estensivamente discussi con una rappresentanza regionale degli operatori sanitari interessati, rielaborati e presentati ufficialmente in un riunione regionale e sono attualmente pubblicate sul sito della Regione Liguria. L'aspetto innovativo è la flessibilità dell'approccio che si concentra sull'individuazione di indicatori di qualità/appropriatezza assistenziale focalizzati su aspetti cruciali dell'assistenza, da rilevare attraverso valutazioni statistiche/epidemiologiche o rilevazioni ad hoc. Preliminare all'attivazione della rilevazione sistematica di questi indicatori è la disponibilità di denominatori sufficientemente aggiornati, vale a dire di elenchi sufficientemente completi dei casi incidenti negli anni recenti, in modo da poter ricostruire la storia clinica di campioni di casi non selezionati e raccogliere i dati sugli indicatori di qualità/appropriatezza. A tale riguardo i Registri Tumori sono infatti strutturati in modo da fornire dati della più alta qualità e completezza, ma in tempi (3-5 anni) non compatibili con un monitoraggio puntuale della qualità assistenziale. Per risolvere questo problema è stata avviata la costituzione di un registro regionale automatizzato delle diagnosi anatomopatologiche e citologiche di neoplasia, che alla fine del 2008 è stato completato nei suoi aspetti semantici ed informatici, ma è attivo solo per alcune Anatomie Patologiche Regionali. L'estensione a tutte le altre strutture è previsto nel corso del 2009.

Un altro elemento di particolare rilevanza è l'avvio di un altro fronte di impegno nell'ambito di questo settore, incentrato sulla definizione dei criteri da utilizzare nella predisposizione di raccomandazioni cliniche sull'utilizzo di test diagnostici (la cosiddetta Evidence Based Diagnostics). Su questo tema la struttura ha ricevuto un finanziamento di 195.000 euro grazie alla partecipazione ad un progetto presentato dalla Regione Liguria nell'ambito di un Programma Integrato coordinato dalla Regione Emilia-Romagna e finanziato dal Ministero della Salute in risposta al bando Oncologia 2006.

### *Elenco pubblicazioni:*

Novello S.-Bruzzi P.-Barone C.-Buosi R.-Masotti A.-Michetti G.-Fioretti M.-Barbera S.-Spatafora M.-Garetto L.-Mazzanti P.- Dongiovanni V.-Selvaggi G.-Crino' L.-Scagliotti G.

Phase III study in stage IV non small cell lung cancer patients treated with two courses of cisplatin/gemcitabine followed by a randomization to three additional courses of the same combination or gemcitabine alone.  
Ann. Oncol. 18: 903/908, 2007

Tiseo M.-Martelli O.-Mancuso A.-Sormani M.-Bruzzi P.-Di Salvia R.-De Marinis F.-Ardizzoni A.

Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high dose cisplatin based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma.  
Tumori 93:138/144, 2007

Bruzzi P.

Non drug industry funded research.  
BMJ 336: 1/2, 2008

Del Mastro L.-Dozin B.-Aitini E.-Catzeddu T.-Baldini E.-Contu A.-Durando A.-Danese S.-Cavazzini G.-Canavese G.-Bruzzi P.-Pronzato P.-Venturini M.

Timing of adjuvant chemotherapy and tamoxifen in women with breast cancer: findings from two consecutive trials of Gruppo Oncologico Nord Ovest Mammella Intergruppo (GONO/MIG) Group.  
Ann. Oncol. 19:299/307, 2008

### **Sistemi di protezione e sicurezza per condividere dati clinici in rete**

*Linea di ricerca:* 3 – Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* f – Sperimentazione gestionale: reti informatiche e sistemi assistenziali integrati

*Responsabile:* Roberto Puzone

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* condivisione dati clinici in rete; software OpenSource in ambito medico; sicurezza

*Altre strutture IST:* S.C. Clinical Trials e Bioetica; S.S. Tumori Polmonari

*Tipologia progetto:* tecnologie abilitanti

*Area di interesse:* descrittiva a fini conoscitivi

### *Background*

L'inserimento del Centro Trials del nostro Istituto all'interno di un ambiente di ricerca ha evidenziato precocemente l'esigenza di accedere alla rete esterna (internet) da parte del personale, impiegato e ricercatore, che contemporaneamente opera sui database locali, la cui sicurezza va protetta e garantita per norme contrattuali e leggi nazionali e CEE (Good Clinical Practice, normativa sulla privacy). Molti centri rinunciano all'accesso alla rete esterna, anche per gli obblighi che la recente normativa prevede in merito, ma questa soluzione appare penalizzante anche dal solo punto di vista dell'efficienza. Questo progetto ha lo scopo di sperimentare soluzioni di sicurezza che soddisfino le esigenze normative applicabili, proposte come sufficienti a garantire la diligenza nella sicurezza e protezione dei dati in un centro che gestisca dati medici.

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

Il progetto è l'evoluzione di un progetto IST iniziato nel 1999 che ha già prodotto la maggior parte dei target previsti. Al Centro Trials IST è stato internamente progettato e realizzato a partire dal 1997 un primo sistema di sicurezza e protezione, che ha permesso agli utenti di utilizzare le connessioni in rete Internet mantenendo un livello accettabile di sicurezza e protezione dei dati medici, in un periodo in cui non esisteva alcun firewall di protezione della rete interna IST.

Detto sistema, basato su software pubblico, si è dimostrato sufficientemente affidabile ed efficace ed è oggi quasi interamente traslato, in quanto sostituito da un sistema basato sulla stessa struttura e gestito direttamente dal Centro Trials.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Il presente progetto si propone di estendere le soluzioni adottate, dal punto di vista realizzativo, organizzativo e normativo, di verifica e monitoraggio, introducendo e sperimentando soluzioni specifiche per accesso e condivisione di dati protetti, estendendone gli ambiti di applicazione anche al di fuori di centri trial. L'obiettivo è un sistema efficace, personalizzabile e di costo contenuto poiché basato su software OpenSource, che integri una configurazione hardware e software con una rete locale virtuale protetta: realizzare quindi soluzioni accettabili di sicurezza a livello di sistema, che permettano di limitare le responsabilità ad alcune operazioni specificate, in modo da garantire la diligenza nella sicurezza e protezione dei dati nell'ambito delle normative applicabili. Vengono anche prese in considerazione l'evoluzione dei problemi di sicurezza delle reti pubbliche, lo stato dell'arte del software e dell'hardware più comune, l'evoluzione delle normative. Questa attività di monitoraggio e aggiornamento si collega all'aggiornamento del sistema di protezione stesso.

Vengono quindi sperimentate le soluzioni più adatte a limitare i problemi di sicurezza: conservazione dei dati, anonimizzazione, monitoraggio delle operazioni sui database, firme digitali, e vengono traslate le soluzioni rivelatesi adatte. L'attività di ricerca copre un periodo sufficiente anche a valutare se le scelte effettuate sono in grado di resistere ragionevolmente alla obsolescenza dei tipici ambienti informatici odierni, medici e non. Valutate come auspicate le nuove soluzioni, si potrà documentarle e proporle in più ambiti medici in cui sia necessario condividere dati clinici. L'ambiente internet - intranet si propone in quest'ottica come soluzione evoluta, economica, funzionante e regolarizzabile con le normative, per rendere efficiente e moderna la gestione di dati di ricerca clinica e medici. In sinergia con gli obiettivi principali sono in corso sperimentazioni per l'introduzione di moduli Opensource che consentano semplici analisi statistiche dei dati (tramite codice R)

### *Beneficiari*

Oltre ai benefici diretti in buona parte già traslati al Centro Trials, sono prevedibili benefici per gruppi che intendano memorizzare in modo organizzato, rendere accessibili, condividere o anche solo trasferire dati clinici o comunque di cui serva proteggere l'integrità e/o la privacy. A ciò si aggiunge la possibilità di rendere accessibili dati di studi di ricerca clinica che coinvolgano più gruppi (interni IST in intranet ma in prospettiva anche esterni quindi su internet).

### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Sono state sperimentate soluzioni per sistemi di sicurezza, archiviazione accesso dati con software di firma digitale opensource, in un server LAMP (Linux, Apache, MySQL, PHP) stand-alone controllato in rete, con supporto SSL, interamente opensource, in intranet. Su di esso sono stati caricati alcuni database di utilità interna per verificarne la funzionalità e la stabilità e sono state verificate alcune interfacce del server con ambienti windows, e ovviamente web.

Sono state provate nel sistema prototipale soluzioni opensource anche per il backup. E' stato realizzato ed è in uso sperimentale un semplice sistema per la ricerca clinica, ovvero un database per condividere in intranet tra i gruppi partecipanti dati anonimizzati di uno studio in corso sulle neoplasie polmonari.