

ALLEGATO 1

Piano di lavoro progettuale 5 per mille anno 2017

Alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
Via Alessandro Torlonia, 15
00161 – Roma

Piano di lavoro progettuale

Il sottoscritto Alloisio Marco, in qualità di Presidente della Sezione Provinciale di Milano, via Venezian 1, 20133 Milano, C.F. 80107930150, intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell’ambito del “programma 5 per mille anno 2017” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.

Titolo del Progetto

Analisi dei fattori clinico-patologici, bio-molecolari e genetici correlati alla progressione del melanoma, finalizzata ad una migliore predizione del rischio nei pazienti con melanoma primitivo ad elevato spessore e nei pazienti con melanoma e linfonodo sentinella positivo.

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

Prevenzione secondaria

Durata: Annuale Biennale X

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di
ricerca sanitaria 2018 LILT:

€ 64.000,00

Costo complessivo del progetto (se co-
finanziato):

€ 115.000,00

Responsabile del Progetto con indicazione espressa dell’indirizzo di posta elettronica

Dr. Andrea Maurichi
Struttura Complessa Chirurgia Melanoma e Sarcoma
Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei Tumori di Milano
E-mail: andrea.maurichi@istitutotumori.mi.it

Sinossi del Progetto / Premesse e razionalità

La caratterizzazione delle alterazioni genetiche dei tumori rappresenta il fondamento su cui si basa la medicina di precisione, che mira all’identificazione dei biomarcatori che rappresentano il bersaglio contro il quale sarà rivolto il farmaco *targeted* (a bersaglio). I biomarcatori sono degli indicatori

biologici che devono poter essere identificati, misurati e valutati oggettivamente. I farmaci a bersaglio molecolare e l'immunoterapia hanno rivoluzionato il trattamento del melanoma. Grazie all'utilizzo di questi farmaci è possibile ottenere risposte durature in un elevato numero di pazienti, migliorandone la sopravvivenza a lungo termine e la qualità di vita. Tuttavia, non tutti i pazienti ottengono lo stesso beneficio e non è ancora chiaro per quali pazienti sia più vantaggioso il trattamento in prima linea con la terapia "target" piuttosto che con l'immunoterapia.

La presenza della mutazione di BRAF è necessaria per l'utilizzo degli inibitori di BRAF in combinazione con inibitori di MEK, appartenenti alla categoria dei farmaci a bersaglio molecolare o "targeted therapy". La mutazione di BRAF, riscontrata in circa la metà di tutti i melanomi non uveali, costituisce pertanto un fattore predittivo di risposta alla terapia con inibitori di BRAF+MEK: la maggior parte dei pazienti con la mutazione di BRAF (>80%) ottiene una regressione del tumore grazie al trattamento, mentre in assenza della mutazione non si può utilizzare questa terapia. Il ruolo prognostico di BRAF, ossia la sua associazione con una migliore o peggiore sopravvivenza indipendentemente dal tipo di trattamento, è, invece, controverso: alcune casistiche hanno osservato un comportamento biologico più aggressivo in caso di presenza della mutazione di BRAF, mentre altri studi non hanno rilevato differenze significative con melanomi che non presentavano una mutazione di BRAF. Anche il ruolo prognostico della mutazione di NRAS, riscontrata in circa il 15-20% di tutti i melanomi non uveali e la seconda mutazione più frequente dopo BRAF, non è ancora definito, con i dati delle varie casistiche che puntano in direzioni diverse.

Alcuni importanti biomarcatori riguardano le caratteristiche immunologiche del tumore e del microambiente tumorale. In particolare, l'espressione di PD-L1 da parte delle cellule tumorali, ma anche delle cellule T CD8+ che infiltrano il tumore, sembra ricoprire un ruolo prognostico molto importante nei pazienti con melanoma metastatico, oltre che un potenziale effetto predittivo di risposta al trattamento con anticorpi anti-PD-1. Chiaro sembra essere il ruolo prognostico di PD-L1, associato infatti alla sopravvivenza globale dei pazienti con melanoma avanzato indipendentemente dal trattamento ricevuto. Altri tra i biomarcatori tissutali più studiati sono la densità e la qualità dell'infiltrato linfocitario tumorale, il carico mutazionale totale ed il relativo carico di neoantigeni e l'espressione delle molecole del complesso di istocompatibilità maggiore. I problemi generali associati allo studio e all'utilizzo dei biomarcatori tissutali sono dovuti alla ben documentata eterogeneità inter- e intra-tumorale ed ai cambiamenti dinamici di alcuni marcatori, in particolare dell'espressione di PD-L1, con risultati dipendenti dal sito e dal "timing" della biopsia.

Lo studio in oggetto prevede, partendo da un database di oltre 9,000 pazienti con diagnosi di melanoma trattati consecutivamente presso la struttura complessa di Chirurgia Melanoma e Sarcoma della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, l'analisi retrospettiva dei sottogruppi di pazienti a stadio intermedio di malattia (stadi IIB, IIC, e III con linfonodo sentinella positivo), generalmente associati ad un rischio elevato di ripresa di malattia. La finalità dell'analisi condotta sui pazienti dei quali siano disponibili sia il follow up clinico che il materiale biologico paraffinato, si propone di individuare dei markers biomolecolari che possano rivestire un ruolo prognostico, integrando i già noti parametri clinico-patologici, per individuare con maggiore accuratezza e più tempestivamente i pazienti a maggior rischio di ripresa di malattia, in modo che possano essere candidabili a trattamenti terapeutici personalizzati e più idonei a contrastare efficacemente le caratteristiche mostrate dalla neoplasia. Lo studio prevede la partecipazione di dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, che fornirà la corte di validazione per testare la validità dei risultati ottenuti. Lo studio prevede inoltre l'organizzazione, con il supporto della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT), di specifiche attività educazionali finalizzate a migliorare lo sviluppo e l'attuazione pratica della medicina personalizzata nel campo del melanoma. La durata dello studio è stimata in circa 2 anni.

Piano di lavoro progettuale.

Il progetto prevede l'analisi retrospettiva di una popolazione di pazienti con diagnosi di melanoma stadio IIB-IIC e III (linfonodo sentinella positivi), rispetto alla valutazione di biomarker molecolari prognostici, da associare ai già noti parametri clinico-patologici disponibili nella pratica clinica ma insufficienti per identificare e quantificare i rischi di ripresa di malattia. L'ipotesi di lavoro principale è che nuovi biomarcatori prognostici possano essere identificati determinando i livelli di espressione di distinte classi di geni coinvolte nella generazione della risposta immune adattativa, nella resistenza intrinseca e acquisita all'immunoterapia e al differenziamento cellulare della linea melanocitica. A questo fine, verranno selezionati circa 200 geni appartenenti alle suddette classi e ne verrà

determinato il livello di espressione tramite un saggio quantitativo (Array Nanostring) a partire da RNA estratto da sezioni incluse in paraffina. Verranno quindi raffrontati i follow up dei pazienti e correlati alla presenza dei suddetti markers. Tali markers saranno quindi validati attraverso l'analisi di una popolazione di identico stadio clinico fornita dalla Policlinico di Modena. Lo scopo finale del progetto è quello di identificare marcatori singoli o gruppi ristretti di geni con valore prognostico, la cui determinazione possa essere facilmente realizzata anche in centri ospedalieri dotati delle normali tecniche di indagine diagnostica. A questo fine verificheremo che l'espressione dei biomarcatori prognostici rivelata dall'analisi di espressione genica possa essere confermata a livello di espressione proteica con i comuni saggi di immunoistochimica.

Un'azione di supporto importante allo studio verrà fornita dalla LILT sezione di Milano che pianificherà e coordinerà le attività di divulgazione e di educazione che saranno svolte nel periodo dello studio stesso, al fine di sensibilizzare i medici rispetto a nuove modalità di approccio del paziente oncologico con diagnosi di melanoma, per poter garantire le terapie più specifiche e personalizzate, utili ai fini della cura.

Le sezioni della LILT della regione Lombardia si attiveranno, sotto il coordinamento della sezione LILT di Milano, per l'organizzazione di specifici eventi educazionali sugli argomenti inerenti le finalità dello studio e l'importanza di una medicina sempre più di precisione e individualizzata.

I tempi di realizzazione di queste attività saranno comprese entro i 24 mesi dalla data di approvazione del progetto.

I risultati che si attendono dalla ricerca sono rappresentati dall'identificazione di nuovi markers biomolecolari con valore prognostico, che potranno essere impiegati nella pratica clinica quotidiana e determinare una più accurata definizione dello stato della malattia per ogni paziente con diagnosi di melanoma, unitamente ad una più efficace programmazione terapeutica.

I risultati che si attendono dalla ricerca riguarderanno anche l'importanza di una sempre più stretta relazione operativa tra istituzioni scientifiche e di ricerca, strutture ospedaliere, ed enti come la LILT che svolgono una funzione nevralgica nella sensibilizzazione della società circa i tempi della prevenzione oncologica. Questa sinergia è fondamentale per pervenire in modo efficace ad un incremento delle prospettive di cura, ad un aumento della speranza di vita, nonché ad un miglioramento della qualità della stessa per tutti gli individui.

Sezioni LILT	Altre Strutture
LILT Milano	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Prof. Giovanni Pellacani, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Direttore del Dipartimento di Dermatologia

Abbiamo ipotizzato la partecipazione nel progetto di un giovane ricercatore dell'Università di Modena

Estremi per ricevere il finanziamento

UBI Banca S.p.A.
Viale Lombardia 14/16 - Milano
IBAN IT83V031110162200000018213

Intestato a Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sezione Provinciale di Milano

Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 20.000	€ 20.000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca: ARRAYS Custo Nanostring, anticorpi e reagenti per immunoistochimica.	€ 95.000	€ 40.000
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 5.000	€ 4000
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative	0	0
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 115.000	€ 64.000

Alla presente proposta deve essere allegato:

- il curriculum vitae del Responsabile del progetto di ricerca e dei Responsabili di eventuali enti partecipanti al medesimo;
- la complessiva documentazione di progetto.

In fede,

Il Presidente della Sezione Provinciale



Prof. Marco Alloisio

Il Responsabile del Progetto



Dr. Andrea Maurichi