

FAC SIMILE

**Piano di lavoro progettuale
Bando di ricerca sanitaria 2015
“programma 5 per mille anno 2013”**

Tale documento va predisposto su carta intestata della Sezione Provinciale LILT e deve essere firmato e inviato in formato pdf.

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

Piano di lavoro progettuale

La sottoscritta Maria Grazia Gandolfi, in qualità di Presidente della LILT Sezione Provinciale di Mantova, con sede in Via Portichetto 9, 46100 Mantova, codice fiscale 80118410580 intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell’ambito del “programma 5 per mille anno 2013” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.

Titolo del Progetto

Correlazione tra risposta alle terapie loco-regionali /chirurgiche e i trascritti genici circolanti nelle neoplasie neuroendocrine

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

Prevenzione terziaria (nuovi marcatori di risposta alle terapie)

Durata: Annuale Biennale

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca sanitaria 2015 LILT:

€ 90.000,00

Costo complessivo del progetto (se co-finanziato):

€

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

Responsabile del progetto: dott. Vincenzo Mazzaferro (vincenzo.mazzaferro@istitutotumori.mi.it)

Study coordinator: dott.ssa Jorgelina Coppa (jorgelina.coppa@istitutotumori.mi.it)

Sub-Investigators: dott. Mauro Scotti , dott. Marco Angelo Bongini, dott.ssa Sherrie Bhoori

Sinossi del Progetto / Premesse e razionalità

I tumori neuroendocrini (NET) ad origine dal tratto digerente si presentano frequentemente, già alla prima diagnosi, in fase metastatica (65-95%) [1] ed il fegato è la più frequente sede elettiva di metastasi. L'importanza della metastatizzazione epatica nella storia naturale è molto rilevante, in particolare per i NET la cui primitività è riscontrabile nel tratto gastroenterico. Le metastasi epatiche peggiorano notevolmente la prognosi, indipendentemente dall'origine del tumore primitivo e rappresentano la principale causa di morte nei pazienti affetti da NET; circa l'80% dei pazienti deceduti ha nel fegato l'unica sede di diffusione metastatica del tumore.

La storia naturale di malattia nei pazienti con metastasi epatiche è in genere lenta (sopravvivenza mediana intorno a 38 mesi) ed ogni valutazione sulle terapie mediche e chirurgiche deve considerare il dato acquisito di sopravvivenze molto lunghe, osservabili spesso anche senza trattamenti specifici.

La resezione chirurgica con intento curativo resta il "gold standard" nel trattamento delle metastasi epatiche, indipendentemente dal sito d'origine (foregut, midgut, hindgut).

Il vantaggio della chirurgia resettiva delle metastasi epatiche nei tumori neuroendocrini gastroentero-pancreatici (NEN-GEP) è stato dimostrato sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita [2]. Resezioni complete epatiche R0/R1 sono state associate ad una migliore sopravvivenza a lungo termine, raggiungendo tassi di sopravvivenza a 5 anni del 60-80% con bassa mortalità (0-5%) e accettabile morbilità (30%). I requisiti minimi per ipotizzare un intervento di resezione epatica con "intento curativo" sono: la presenza di malattia G1-G2, un rischio operatorio con accettabile morbilità e rischio di mortalità <5%, l'assenza di insufficienza cardiaca destra, l'assenza di metastasi linfonodali e/o extra-addominali o carcinosi peritoneale. [3-5].

Sino ad oggi non vi sono informazioni derivate da trial clinici randomizzati che confrontino le terapie locoregionali con le procedure di chirurgia resettiva epatica. La scelta di una procedura resettiva o di un trattamento loco-regionale, come l'ablazione termica mediante radiofrequenza (RFA), l'embolizzazione arteriosa selettiva epatica (TAE), la chemio-embolizzazione (TACE) o la radioembolizzazione (TARE), dipende dalla esperienza del Centro, dal numero e dimensione delle lesioni e dalla localizzazione di queste a livello del parenchima epatico.

La terapia locoregionale può essere indicata anche nei NET non funzionanti con l'intento di ottenere un down-staging della malattia. La RFA nei tumori con dimensioni <5 cm di diametro in pazienti sintomatici è in grado di controllare la sintomatologia nel 70-80% dei casi.

Anche la chemioembolizzazione epatica selettiva (TACE) può essere praticata nel trattamento delle metastasi epatiche di tutti i tipi di NET, ottenendo un buon controllo sintomatico con risposta strumentale completa o parziale nel 30-50% dei pazienti.

Infine, la "Selective Internal Radiotherapy" (SIRT) è ancora in fase di sperimentazione. Attraverso l'infusione per via intra-arteriosa di microscopiche sfere di vetro (Theraspheres®) o di resina (Sir-Spheres®) caricate con Yttrio 90, una sostanza radioattiva "beta-emittente", l'energia liberata da questo radionuclide nella settimana dopo la sua immissione nel fegato, è estremamente alta e produce una radioterapia intra-epatica selettiva. Su 200 casi, trattati con TARE si è osservato un tasso di risposta obiettiva del 50-60% nei pazienti con metastasi epatiche. [7-9].

Alla tradizionale chirurgia resettiva sul fegato negli ultimi anni si è aggiunta anche la possibilità del trapianto ortotopico di fegato. Le metastasi da NET rappresentano a tutt'oggi l'unica indicazione oncologica condivisa al trapianto di fegato per una malattia neoplastica in fase metastatica. Il trapianto rappresenta il trattamento più radicale possibile sul fegato anche se tuttora è limitato dalla mancanza di fattori prognostici e di criteri di selezione pre-operatori validati. I principali studi retrospettivi, compresa l'analisi della casistica trapiantologica dell'Istituto Tumori di Milano, dimostrano un'aspettativa generale di sopravvivenza e sopravvivenza libera da progressione post trapianto a cinque anni, del 50% e del 24% rispettivamente. I fattori prognostici che incidono favorevolmente sull'outcome clinico post trapianto sono: un'età inferiore ai 55 anni, la primitività del tumore localizzato nel tratto gastroenterico (drenaggio portale), un buon controllo della sindrome e/o la risposta terapeutica (stabilizzazione di malattia) con l'impiego di trattamenti medici nella fase pre-

trapianto (chemioterapia e/o analoghi della somatostatina), il tipo istologico a basso grado di malignità, l'assenza di contemporaneità tra il trapianto e altri interventi complessi eseguiti nello stesso tempo chirurgico (in particolare le resezioni del pancreas o le altre demolizioni di organi sovramesocolici eseguiti assieme al trapianto epatico), uno stadio di diffusione metastatica limitato a $\leq 50\%$ del parenchima epatico, l'asportazione della neoplasia primitiva e del suo drenaggio linfonodale con criteri di radicalità oncologica almeno 6 mesi prima del trapianto ("azzeramento" a priori della malattia tumorale extra-epatica). Tali criteri, noti anche come "Criteri di Milano", perché identificati dall'analisi della casistica dell'Istituto Tumori di Milano, permetterebbero di poter proporre una procedura complessa, costosa quale il trapianto di fegato, esclusivamente a quei pazienti selezionati con ragionevoli possibilità di guarigione, evitando la sostituzione del fegato metastatico a solo scopo palliativo.[15]. Per ovvie ragioni etiche, mediche e gestionali, una procedura come il trapianto epatico non è proponibile su larga scala per un tumore comunque avanzato, senza una precisa selezione dei pazienti.[6].

La scelta del percorso terapeutico e di un trattamento specifico per ogni paziente affetto da una neoplasia neuroendocrina, viene quotidianamente discussa nell'ambito di riunioni multidisciplinari dedicate (Tumor Board NET), grazie alle quali il nostro Istituto è riconosciuto come 'Centro di Eccellenza' dal 2010 dall'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society).

Qualunque sia la terapia prescelta per il trattamento delle metastasi da NET è molto difficile valutare l'efficacia dei trattamenti utilizzando solo le immagini radiologiche o l'analisi dei biomarcatori. A questo scopo, recenti dati della letteratura hanno dimostrato che la determinazione del "51-marker peripheral blood signature" (NETest) mediante la tecnica PCR può offrire informazioni più precise e sensibili per valutare l'efficacia delle diverse strategie rispetto a quelle attualmente a disposizione. [10-11]. Nello specifico, il NETest ha dimostrato di essere efficace nel definire l'outcome di diversi trattamenti medici o chirurgici, eseguiti nei pazienti affetti da NET [12].

I dati confermano con largo anticipo che il NETest è in grado di valutare distinti stadi della malattia e le risposte ai trattamenti eseguiti: sensibilità e specificità sono 85-96% ed inoltre tale metodica sarebbe in grado di determinare la presenza di malattia residua, la stabilità della stessa con efficacia 90-95%, ovvero la progressione o la non risposta alla terapia. (75% - 85%) [13].

Analisi comparative hanno dimostrato la superiorità del NETest rispetto ai tradizionali riscontri del test CgA [14].

1. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1–18.
2. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Lau WY, Klersy C, Vilgrain V, Davidson B, Siegler M, Caplin M, Solcia E, Schilsky R; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):e8-21. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0. Review. PubMed PMID:24384494.
3. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinksi SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Mentha G, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010 Dec;17(12):3129-36. doi: 10.1245/s10434-010-1154-5. Epub 2010 Jun 29. PubMed PMID: 20585879.
4. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S, Falconi M. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct;171(4):R153-62. doi:10.1530/EJE-14-0173. Epub 2014 Jun 11. Review. PubMed PMID: 24920289.
5. Bacchetti S, Bertozzi S, Londero AP, Uzzau A, Pasqual EM. Surgical treatment and survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Int J Hepatol.* 2013;2013:235040. doi:10.1155/2013/235040. Epub 2013 Feb 20. PubMed PMID: 23509630; PubMed Central PMCID: PMC3590743.
6. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, Frilling A. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford).* 2014 Jul 3. doi: 10.1111/hpb.12308. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24992381.
7. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of

- neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol.* 2009 Dec;72(3):517-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.08.008. Epub 2008 Oct 1. Review. PubMed PMID: 18829195.
8. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol.* 2013 Mar;30(1):28-38. doi: 10.1055/s-0033-1333651. Review. PubMed PMID: 24436515; PubMed Central PMCID: PMC3700796.
 9. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJ, Techasith T, Banerjee A, Sze DY, Lam MG. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2014 Sep;55(9):1404-10. doi:10.2967/jnumed.113.135855. Epub 2014 Jul 10. PubMed PMID: 25012459.
 10. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS One.* 2013 May 15;8(5):e63364. doi: 10.1371/journal.pone.0063364. Print 2013. PubMed PMID:23691035; PubMed Central PMCID: PMC3655166.
 11. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. Gut neuroendocrine tumor blood qPCR fingerprint assay: characteristics and reproducibility. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Mar;52(3):419-29. doi: 10.1515/cclm-2013-0496. PubMed PMID: 24127543.
 12. Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, Callahan S, Teixeira N, Bodei L, Kidd M. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Aug;21(4):615-28. doi: 10.1530/ERC-14-0190. PubMed PMID: 25015994.
 13. Modlin IM, Drozdov I, Bodei L, Kidd M. Blood transcript analysis and metastatic recurrent small bowel carcinoid management. *BMC Cancer.* 2014 Aug 5;14:564. doi: 10.1186/1471-2407-14-564. PubMed PMID: 25095873; PubMed Central PMCID: PMC4148943.
 14. Modlin IM, Aslanian H, Bodei L, Drozdov I, Kidd M. A PCR blood test outperforms chromogranin A in carcinoid detection and is unaffected by proton pump inhibitors. *Endocr Connect.* 2014 Dec;3(4):215-23. doi: 10.1530/EC-14-0100. Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25316294.
 15. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):460-6. Epub 2007 Jul 26.

Piano di lavoro progettuale (articolazione del progetto con dettaglio del ruolo della Sezione LILT capofila e delle Sezioni LILT coinvolte e tempi di realizzazione, non superiori a 24 mesi dalla data di approvazione del progetto)

Scopo principale del progetto è valutare l'efficacia (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo), mediante la determinazione del **Net test**, dei seguenti trattamenti in pazienti affetti da metastasi epatiche da tumori neuroendocrini, associate o meno al tumore primitivo, afferenti all'Istituto Nazionale dei Tumori.

- ✓ Trapianto di fegato
- ✓ Chirurgia resettiva del fegato ± ablazione
- ✓ TACE / TAE (chemioembolizzazione/embolizzazione)
- ✓ TARE (radioembolizzazione)

La valutazione di efficacia della risposta tramite NEN test verrà correlata a quella radiologica. In tutti i casi verrà registrato l'eventuale trattamento medico associato con analoghi della somatostatina.

Gli **obiettivi secondari** sono invece:

1. Valutare l'efficacia del NETest nella determinazione della presenza di una neoplasia neuroendocrina e secondariamente il carico di malattia presente;
2. Valutare l'effetto delle terapie locoregionali e chirurgiche sui valori circolanti del Neuroendocrine tumor gene transcript;
3. Valutare se le alterazioni della quantità del NET transcript circolante è in grado di definire la risposta (efficacia) a differenti procedure;
4. Valutare se il NETest è predittivo di efficacia terapeutica
5. Verificare se i livelli di Neuroendocrine tumor gene transcript possono predire la recidiva di malattia in una fase precedente al riscontro radiologico

Pazienti

Saranno analizzati almeno 40 casi consecutivi con metastasi epatiche da NET-GEP sottoposti a procedure loco-regionali o chirurgia resettiva e trapianto di fegato associate o meno a trattamenti medici-sistemici.

Disegno dello studio e procedure

La metodica RT-PCR verrà utilizzata per quantificare un set specifico di trascrizioni a livello ematico (Neuroendocrine tumor gene transcript) che sono in grado di identificare una neoplasia neuroendocrina gastro-entero-pancreatica (NEN-GEP), ai fini di poter stabilire lo stato di malattia (malattia stabile, in progressione o risposta), tramite un algoritmo matematico specifico che valuta il livello di tali alterazioni previa definizione dei limiti di normalità per un individuo specifico.

Programmazione dei prelievi ematici

Si prevede l'allestimento di prelievi di 10 ml di sangue intero raccolti in provette EDTA (2x5 ml) e sottoposti a congelamento rapido a diversi tempi: basale, alla dimissione ospedaliera dopo la procedura terapeutica radiologica /chirurgica, e a 1-3-6-12 mesi durante il follow-up. (Tabella 1).

Il sangue prelevato verrà trattato localmente al fine di ottenere una provetta Eppendorf di sangue intero (1 ml) e 2 provette di plasma (1 ml ciascuna) che verranno successivamente conservate in frigorifero a -80° presso la nostra sede (INT-Milan o).

Il sangue intero verrà utilizzato per l'esecuzione del NETest, mentre il plasma verrà utilizzato per la misurazione della cromogranina A.

Le indagini radiologiche (TAC/RMN) per la valutazione della risposta secondo RECIST 1-1 verranno anch'esse effettuate ai tempi basale e successivamente a 1-3-6-12 mesi durante il follow-up. (Tabella 1).

I pazienti verranno divisi in quattro gruppi, in accordo con la terapia scelta: A) resezione epatica; B) trapianto di fegato; C) embolizzazione transarteriosa (TAE) o chemioembolizzazione (TACE); D) radioembolizzazione con Yttrio-90 (TARE)

Table 1. programmazione dei prelievi ematici e follow-up strumentale

| | Resezione epatica | OLT | TACE | TARE |
|------------|--|--|--|--|
| Basale | Prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | Prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | Prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | Prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) |
| dimissione | 8 days, prelievo ematico | 8 days, prelievo ematico | 48 hrs, prelievo ematico | 48 hrs, prelievo ematico |
| 1 mese-FUP | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | Prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) |
| 3 mesi-FUP | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) |
| 6 mesi-FUP | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | Prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia |

| | | | | |
|-------------|--|--|--|--|
| | | (TAC/RMN) | | (TAC/RMN) |
| 12 mesi-FUP | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | prelievo ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) | Prelievo Ematico (NETest, CgA) Radiologia (TAC/RMN) |

Prelievo ematico

- 10 ml di sangue periferico in provette EDTA
- I campioni possono essere conservati in ghiaccio fino a 4 ore prima della processazione

Procedura tecnica di processazione (Istituto Nazionale Tumori)

- Lavorazione ottimale del campione :
 - Dividere il campione in due aliquote da 5 ml di sangue intero;
 - separare 1 ml di sangue intero da ogni campione da 5 ml ed inserirli in provette Eppendorf da 1,5 ml
 - Congelare immediatamente a -80 °C.
 - Il restante contenuto dei due campioni (3ml) deve essere centrifugato a 300-500 g per 10 min per separare il plasma
 - Recuperare il plasma (0,5-1 ml) e collocarlo in provetta etichettata Eppendorf da 1,5 ml
 - Congelare immediatamente a -80 °C.

Pertanto vengono conservate 4 provette a -80 °C per l'analisi trascrizionale. Anche le provette contenenti plasma verranno conservate per le analisi di confronto a -80 °C

Trasporto

I campioni conservati saranno inviati tramite corriere (ad esempio FedEx) in ghiaccio secco al Wren Laboratories, 35 NE Industrial Road, Branford CT 065.405 gestito da Clifton Life Sciences LLC, dove verrà eseguita l'analisi. La spedizione periodica verrà effettuata in media una volta al mese.

Analisi al Wren Labs (Clifton LIFE SCIENCES LLC)

Verrà utilizzato un protocollo a 2-step (isolamento di RNA, produzione di cDNA e PCR). Sarà utilizzata una metodica Real-time PCR con 200 ng/ul di cDNA e 16ul di reagenti (Fast master mix Universal PCR, Applied Biosystems). Tutti i primers utilizzati si estenderanno lungo l'esone ed avranno una dimensione <150bps. I valori di PCR saranno normalizzati a geni house-keeping e l'espressione dei geni sarà quantificata rispetto ad una popolazione di controllo (campione di calibrazione). Saranno utilizzati 4 diversi algoritmi già testati su set standard e i risultati saranno inseriti in diverse gruppi con un approccio "voto a maggioranza". Le analisi saranno effettuate utilizzando il MATLAB Statistics Toolbox.

Analisi statistica

Le variabili demografiche (età, sesso, ecc) e le caratteristiche tumorali dei pazienti inclusi nello studio, saranno raccolte ed analizzate con metodi statistici appropriati. Le statistiche riassuntive e le tabelle di frequenza saranno fornite per tutte le variabili continue e nominali.

Saranno calcolati i diversi tassi di risposta (CR, PR, SD, PD) ed il loro intervallo di confidenza sarà computato al 95%.

I tassi di risposta saranno mostrati separatamente per i diversi valori delle caratteristiche cliniche dei pazienti ed attraverso i valori del test della PCR.

La sensibilità, la specificità, il valore predittivo negativo e positivo, saranno calcolati per la determinazione dell'accuratezza dei test diagnostici.

Consenso informato (allegato)

Prima dell'arruolamento nello studio, il paziente sarà informato dal Medico circa gli obiettivi dello studio al fine di poter esprimere il suo consenso informato alla partecipazione allo studio. Il medico

spiegherà tutti gli aspetti dello studio in linguaggio semplice e risponderà alle sue domande. Se il paziente deciderà di partecipare allo studio, gli/le sarà chiesto di firmare il modulo di consenso (che sarà firmato anche dal medico) e ne riceverà una copia.

I pazienti saranno informati dei risultati ottenuti, in conformità con le leggi vigenti in materia di privacy, e potranno ritirare il loro assenso in qualsiasi momento lo desiderino. I soggetti che rifiutano di partecipare o che ritirano il loro consenso informato saranno trattati senza alcun pregiudizio.

Eventuali modifiche al consenso informato dovranno essere sottoposte al Comitato Etico per l'approvazione.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Annualmente vengono visti nella nostra istituzione circa 160 pazienti affetti da NET in prima diagnosi. Il numero di pazienti affetti da metastasi epatiche e sottoposti a trattamenti loco regionali e/o chirurgico sarà verosimilmente di circa 30-40 anno. Siamo in grado prevedere che questa tecnica di analisi del Trascrittoma mediante PCR per i pazienti affetti da metastasi epatiche da NET sottoposti a terapia locoregionale o chirurgia, sia in grado di distinguere tra pazienti trattati efficacemente o parzialmente (sensibilità e specificità 85-96%), di determinare se un paziente presenta malattia residua (100%), se rimane stabile dal punto di vista oncologico dopo trattamento medico o chirurgico (90-95%) e se vi è progressione post-trattamento (75%).

I risultati saranno correlati alle risposte valutate con i tradizionali metodi radiologici e al dosaggio della cromogranina-A (CgA).

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Sezioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca

Il progetto intende sviluppare un nuovo marcatore specifico di risposta alle terapie implementate nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino con metastasi epatiche. Tale marcatore potrebbe essere di grande ausilio in qualsiasi tappa del percorso diagnostico terapeutico. L'informazione sull'andamento della ricerca verrà effettuato mediante incontri informativi sul territorio con le sezioni LILT Mantova, tramite la partecipazione attiva dei medici afferenti alla chirurgia epato-biliare dell'Istituto Nazionale dei Tumori.

Gli obiettivi principali, che si aggiungono a lavoro di sensibilizzazione su queste neoplasie considerare rare ma in progressivo aumento, sono:

- Fornire informazioni sulla patologia a livello territoriale mediante incontri organizzati
- Organizzare specifici incontri informativi con i Medici Curanti del territorio
- Accogliere i pazienti con sospetto o diagnosi di NET in qualsiasi fase della loro malattia.
- Dare informazioni sulla patologia, sulle modalità diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche, sui protocolli sperimentali in corso, sulle professionalità disponibili.
- Condividere il percorso terapeutico con i vari specialisti di riferimento, anche attraverso la registrazione dei dati in apposito data-base.
- Assistere il paziente ed i suoi familiari sotto il profilo amministrativo e gestionale affinché possano sempre avere un punto di riferimento.

Sezioni LILT

Altre Strutture

Sezione LILT Mantova

Enti (partner) coinvolti nel progetto (specificando ruolo ente e relativo responsabile - esempio Mario Bianchi, Consiglio Nazionale delle Ricerche, unità operativa):

Estremi per ricevere il finanziamento

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori

Banca Popolare di Sondrio S.p.a. fil. 21 – Via Edoardo Bonardi, 4 20133 Milano

ABI: 05696 CAB: 01620 CIN: C C/C N. 000002001X82

IBAN: IT15C05696 01620 000002001X82 SWIFT CODE/BIC: POSOIT22XXX

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) | 76.000,00 | 76.000,00 |
| Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing) | | |
| Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.) | | |
| Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.) | 5.000,00 | 5.000,00 |
| Elaborazione dati | | |
| Spese amministrative | 9.000,00 | 9.000,00 |
| Altro (indicare quali) | | |
| TOTALE | 90.000,00 | 90.000,00 |

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
Milano , 1 dicembre 2015



Il Responsabile del Progetto