



**CENTRO REGIONALE SPECIALIZZATO e PROGRAMMA REGIONALE
BIOMARCATORI DIAGNOSTICI, PROGNOSTICI E PREDITTIVI (CRIBT)**

Sede: Azienda ULSS 3 Serenissima, Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia

Responsabile Funzionale: Dott. Massimo Gion

Responsabile Strutturale: Dott. Paolo Carraro

Contatti:

CENTRO REGIONALE SPECIALIZZATO – PROGRAMMA REGIONALE PER I BIOMARCATORI

DIAGNOSTICI, PROGNOSTICI E PREDITTIVI - REGIONE VENETO

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA CLINICA

AZIENDA ULSS N. 3 SERENISSIMA - OSPEDALE SS. GIOVANNI E PAOLO – 30122 VENEZIA

Telefono: +39 041 5294260 -5294262

Fax: +39 041 5295603

e-mail: massimo.gion@aulss3.veneto.it

ocve.laban@aulss3.veneto.it



INDICE DEI CONTENUTI

SOMMARIO

RIFERIMENTI NORMATIVI

RELAZIONI CON ENTI E ISTITUZIONI

Rete Oncologica Veneta (ROV)

Istituto Oncologico Veneto IRCCS (IOV IRCCS)

Commissione Salute – Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS/IATRIS)

ALTRE COLLABORAZIONI PERMANENTI

Organizzazione Europea per la Ricerca e la Terapia del Cancro (EORTC)

Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC)

Associazione Volontari Assistenza Pazienti Oncologici Venezia Onlus (AVAPO Venezia)

The International Journal of Biological Markers (IJBM)

LINEE PROGRAMMATICHE

AREE DI INTERVENTO E PIANO DELLE ATTIVITA'

AREA 1: Ricerca di trasferimento su nuovi biomarcatori

AREA 2: Ricerca finalizzata allo sviluppo di conoscenze per il supporto delle politiche sanitarie

AREA 3: Sviluppo di modelli innovativi di ricerca traslazionale

PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI LAVORO PER LO SVILUPPO DI LINEE DI INDIRIZZO

FORMAZIONE

Formazione a distanza (FAD)

Master

Convegni

PRODUZIONE SCIENTIFICA

Publicazioni scientifiche

Testi didattici

SERVIZI E PRESTAZIONI

Biobanca

Strumentazione e specifico know-how per l'immunometria

Banca dati di documenti contenenti raccomandazioni di pratica clinica per i tumori solidi

SOMMARIO

Il *Centro Regionale Specializzato Biomarcatori Diagnostici, Prognostici e Predittivi* (CRIBT) fu costituito nel 1987 dalla Regione Veneto e da 30 anni opera per il trasferimento dell'innovazione e per l'ottimizzazione dell'appropriatezza nella pratica clinica.

Ruolo Istituzionale. Il CRIBT è l'unico centro di riferimento in Italia per i marcatori tumorali e offre supporto in termini di conoscenze e metodologia alle reti clinico assistenziali, concorrendo alle attività di programmazione sanitaria di diverse istituzioni (Commissione Salute, Conferenza Stato-Regioni; AGENAS; IOV IRCCS; ROV; ISS per EATRIS/IATRIS). La collaborazione del CRIBT viene inoltre richiesta da numerose società scientifiche nazionali e internazionali per contribuire alla preparazione di linee guida e documenti di indirizzo. Il CRIBT ha un ruolo riconosciuto nella formazione e nell'aggiornamento, che svolge con regolarità in iniziative organizzate da Società Scientifiche, Federazioni nazionali e Università.

Attività e risultati salienti. L'attività scientifica del CRIBT, condivisa con la Direzione Scientifica dello IOV IRCCS di cui il CRIBT è interlocutore per i marcatori tumorali, si articola su tre aree tematiche: Ricerca di trasferimento su nuovi biomarcatori; Ricerca finalizzata allo sviluppo di conoscenze per il supporto delle politiche sanitarie; Sviluppo di modelli innovativi di ricerca traslazionale.

L'area tematica "*Ricerca di trasferimento su nuovi biomarcatori*" mira all'identificazione di nuove molecole e tecnologie per la diagnosi precoce e per un efficace monitoraggio della risposta ai trattamenti.

L'area tematica "*Ricerca finalizzata allo sviluppo di conoscenze per il supporto delle politiche sanitarie*" ha l'obiettivo di sviluppare metodi innovativi per il monitoraggio della appropriatezza e idonei indicatori e modelli di trasferimento delle conoscenze per ottimizzare l'aderenza alle linee guida. Questa area, che costituisce un'attività permanente del CRIBT, ha portato a due risultati significativi: l'identificazione di una metodologia di sviluppo di indicatori già adottata da alcune Istituzioni (AGENAS, Laboratorio MeS) e la produzione di un documento di riferimento nazionale per l'uso appropriato dei marcatori (*Marcatori Circolanti in Oncologia. AGENAS, I Quaderni di Monitor*, 2016) che è stato utilizzato per documenti di indirizzo da numerose istituzioni (AGENAS; Ministero della Salute; Regioni Veneto, Lombardia, Liguria, Piemonte, Emilia Romagna, Lazio, CIPOMO, AIOM).

L'area tematica "*Sviluppo di Modelli innovativi di ricerca traslazionale*" ha l'obiettivo di esplorare le potenzialità di una tipologia di ricerca innovativa "basata sulla pratica clinica" per accelerare il trasferimento dell'innovazione ottimizzando contestualmente l'appropriatezza.

Partecipazione al network europeo di eccellenza. Nella rete di centri di eccellenza promossa dall'ISS nel contesto dell'infrastruttura EATRIS/IATRIS, il CRIBT offre servizi per la produzione e valutazione di biomarcatori, fra i quali una biobanca di ricerca certificata che conserva oltre 60.000 campioni e (una banca dati di documenti contenenti raccomandazioni di pratica clinica in ambito oncologico, essenziale per l'aggiornamento di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) e per la preparazione di progetti formativi.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Il *Centro Regionale Specializzato Biomarcatori Diagnostici, Prognostici e Predittivi (CRIBT)* è una struttura della Regione Veneto a indirizzo biomedico orientata alla ricerca e alla formazione.

La Regione Veneto, con n. DGRV 2707 del 29/12/2014 relativa al “Riconoscimento dei Centri regionali specializzati delle strutture ospedaliere pubbliche qualificate *hub* dalla DGRV n. 2122 del 19/11/2013”, ha confermato il CRIBT come Centro Regionale Specializzato, ed ha sancito che, dato lo specifico riferimento all'area oncologica, il CRIBT "debba lavorare in stretta sinergia con l'Istituto Oncologico Veneto - IRCCS che [...] ha il compito di assicurare [...] indirizzi ed azioni per la piena integrazione fra le strutture al fine di gestire in forma coordinata e uniforme sul territorio le procedure diagnostiche, terapeutiche e assistenziali di oncologia, nonché i progetti di formazione e ricerca".

Con DGRV n. 2247 del 27/11/2014, si prende atto che il CRIBT ha sviluppato una linea di ricerca finalizzata all'analisi dell'appropriatezza di impiego dei marcatori ed una finalizzata alla produzione ed implementazione di raccomandazioni basate su evidenze scientifiche, si riconosce che “il CRIBT costituisce uno strumento duttile, flessibile e mirato a soddisfare esigenze conoscitive specifiche della programmazione regionale”, e si delibera quindi che il CRIBT venga classificato anche come Programma Regionale per i biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi, in base alle direttive di cui alla DGRV n. 4532 del 28/12/2007. Con tale delibera “si intende ricondurre il Programma regionale nell'ambito della Rete Oncologica Veneta e si dà atto che il Programma regionale è collocato presso l'Azienda ULSS 12 Veneziana, in continuità con l'attività finora svolta.”

Con DDG n. 2433 del 19/08/2015 (AULSS 12) si disciplina il funzionamento del CRIBT, definendo i criteri generali per la funzionalità, l'organizzazione tecnico-operativa e la gestione amministrativa-contabile.

Il *Responsabile Funzionale del CRIBT* sviluppa e gestisce la strategia di ricerca, la gestione di progetti e programmi di ricerca (disegno, pianificazione, reperimento risorse e management); ha responsabilità di coordinamento di progetti complessi; svolge attività continua di relazione con enti ed istituzioni nazionali ed internazionali, pubbliche e private al fine di creare e mantenere un network di ricerca; organizza e gestisce attività formative e didattiche.

Il *Responsabile del Programma Regionale Biomarcatori* identifica, raccoglie, valuta ed elabora dati ed informazioni finalizzati a soddisfare specifiche esigenze conoscitive necessarie alla programmazione regionale.

Il *Responsabile Strutturale del CRIBT* è il Direttore dell'UOC Laboratorio Analisi dell'Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre (struttura complessa di Ospedale *hub* in cui è incardinato il Centro) che garantisce il necessario supporto al funzionamento del Centro.

RELAZIONI CON ENTI E ISTITUZIONI

Il CRIBT collabora con continuità con Istituzioni ed Enti, portando un contributo allo sviluppo di politiche sanitarie o alla predisposizione di documento di indirizzo.

Rete Oncologica Veneta (ROV)

Il CRIBT collabora in modo continuativo all'interno della Rete Oncologica Veneta e ha partecipato ai seguenti tavoli tecnici:

- Gruppo di Lavoro “Biobanche e Rete Diagnostica Molecolare”
- Gruppi di Lavoro per la definizione dei PDTA per 8 tipologie di neoplasia (Colon-retto, Epatobiliare, Mammella, Polmone, Prostata, Stomaco, Testicolo, Tumori Ginecologici).

Istituto Oncologico Veneto IRCCS (IOV IRCCS)

Il Responsabile Funzionale del CRIBT è Componente del Comitato Tecnico Scientifico dell'Istituto Oncologico Veneto IRCCS in qualità di "esperto esterno".

Il CRIBT ha una stretta partnership con l'Istituto Oncologico Veneto IRCCS, discutendo e condividendo con la Direzione Scientifica le linee strategiche di ricerca e collaborando in specifici progetti con altre Unità Operative dell'Istituto.

Commissione Salute – Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano

Su proposta dell'Assessorato alla Sanità della Regione Veneto la Commissione Salute, Conferenza Stato-Regioni ha attivato nel 2012 il Gruppo Tecnico Interregionale per il “Miglioramento della Pratica Clinica per l'utilizzo dei Biomarcatori in Oncologia” per, affidandone il coordinamento al CRIBT. Il CRIBT, con il supporto e la condivisione del " Gruppo Tecnico Interregionale", ha messo a punto un modello per la *governance* della appropriatezza dei marcatori tumorali basato sull'aggiornamento della *best practice* per l'uso dei biomarcatori e sulla ricognizione periodica a livello nazionale della prescrizione ambulatoriale.

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS)

Il CRIBT ha partecipato ai seguenti progetti della AGENAS:

- *Analisi dell'evoluzione delle reti di diagnostica di laboratorio di analisi (2013-2014);*
- *Analisi ex-ante ex-post dell'impatto di uno strumento evidence-based innovativo sulle modalità di impiego dei biomarcatori in ambito ospedaliero (2014-2015);*
- *Elaborazione, implementazione ed aggiornamento di linee guida in ambito clinico-organizzativo: Aggiornamento della Linea Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia (2014-2015).*

Attualmente, prende parte al progetto della AGENAS:

- *Revisione delle Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica*, di cui al punto 8.1.1 del DM 70/2015, nel quale il responsabile Funzionale del CRIBT, come delegato della SIBioC, è componente dei gruppi di lavoro sui PDTA per i Tumori Ginecologici, della Mammella, del Polmone, della Prostata e del gruppo di lavoro per la redazione del Documento di Linee Guida per le Reti Oncologiche Regionali e il monitoraggio nazionale delle Reti.

European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS/IATRIS)

Il CRIBT è, per i biomarcatori in oncologia, uno dei centri italiani di eccellenza inseriti nel network EATRIS/IATRIS, infrastruttura di ricerca europea dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale, che ha lo scopo di favorire il processo di traduzione dei risultati della ricerca in strategie innovative volte alla prevenzione, alla diagnosi e al trattamento di malattie di particolare rilevanza sanitaria ed economica. EATRIS opera attraverso una rete europea di centri nazionali d'eccellenza in grado di fornire servizi per la produzione e la valutazione pre-clinica e clinica di diverse tipologie di prodotti. IATRIS rappresenta il nodo nazionale che coordina tutte le attività relative ai servizi per la medicina traslazionale nel paese.

Il Responsabile funzionale del CRIBT è Rappresentante scientifico dell'Azienda ULSS 3 Serenissima al Comitato Scientifico A-IATRIS e componente della Task Force sui Biomarcatori.

ALTRE COLLABORAZIONI PERMANENTI

Organizzazione Europea per la Ricerca e la Terapia del Cancro (EORTC)

L'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Terapia del Cancro (EORTC) organizza le proprie attività attraverso gruppi di lavoro. Fa questi, il gruppo di Patologia e Biologia (Pathobiology Group – PBG) è dedicato allo studio dei biomarcatori per la diagnosi e la personalizzazione della terapia. Il CRIBT è stato identificato dalla EORTC nel 1997 come uno dei laboratori di riferimento per l'Italia. Da allora il CRIBT partecipa in modo attivo e con continuità alle attività e ai programmi del PBG.

Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC)

La Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) è una società scientifica che rappresenta la maggioranza delle professionisti operanti nel campo della medicina di laboratorio. Le attività di ricerca e formazione della SIBioC sono demandate a gruppi di studio finalizzati a specifiche aree diagnostiche. Il Gruppo di Studio Marcatori Tumoral, attivato da oltre 20 anni, è coordinato dal CRIBT.

Associazione Volontari Assistenza Pazienti Oncologici Venezia Onlus (AVAPO Venezia)

AVAPO Venezia, oltre a perseguire finalità di solidarietà sociale provvedendo all'assistenza diretta e all'aiuto dei malati di cancro, ha nel tempo sviluppato una crescente sensibilità sul valore della ricerca finalizzata a trasferire alla pratica clinica conoscenze e innovazione.

La liaison fra AVAPO Venezia e CRIBT è stata così formalizzata nel 2011 con la deliberazione dal Consiglio Direttivo di AVAPO Venezia di delegare al Responsabile del CRIBT la gestione di attività e risorse inerenti un nuovo settore denominato "AVAPO Ricerca Oncologica Biomarcatori".

AVAPO Venezia ha sostenuto e partecipato a diversi progetti del CRIBT con particolare attenzione verso quelle ricerche finalizzate a migliorare l'appropriatezza, che hanno lo scopo sia di offrire al paziente le risorse diagnostiche e terapeutiche più innovative, sia di ridurre gli effetti negativi sui pazienti causati da un uso inappropriato delle tecnologie biomediche, eventualità di cui AVAPO Venezia è spesso testimone attraverso l'attività dei propri volontari.

The International Journal of Biological Markers (IJBM)

Dal 1986 il dr. Massimo Gion è Direttore Responsabile di un giornale scientifico internazionale dedicato ai marcatori tumorali, *The International Journal of Biological Markers*, fondato dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano e inizialmente pubblicato dalla casa editrice Wichtig (Milano). IJBM è dedicato alla ricerca di trasferimento sui biomarcatori nei tumori solidi. Argomenti di interesse sono anche le aree di ricerca finalizzate a facilitare e l'applicazione dell'innovazione, come l'implementazione delle conoscenze, la biostatistica, le biobanche e la validazione e standardizzazione di metodi e procedure. IJBM ha ottenuto la indicizzazione da parte delle principali banche dati (*Medline/PubMed, Journal Citation Reports, Science Citation Index Expanded, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, BIOSIS Previews, Embase, Scopus, SCImago, Ovid, EBSCO Discovery Service, CNKI, J-Gate, Biological Abstracts, CAS Source Index, Pubshub*) e ha un Impact Factor di 1,457. Riceve annualmente da molti paesi centinaia di articoli scientifici dei quali, dopo un rigoroso percorso di revisione da parte di un Board di Referee altamente specializzati, solo il 18% viene accettato per la pubblicazione. Dal 2018 IJBM è stato acquisito da SAGE la casa editrice scientifica indipendente più grande al mondo, responsabile di oltre 1.000 testate, 450 delle quali pubblicate per conto di società scientifiche e istituzioni.

LINEE PROGRAMMATICHE

Il CRIBT afferisce dal punto di vista scientifico all'Istituto Oncologico Veneto IRCCS quale interlocutore per le attività di ricerca sui biomarcatori. La collaborazione tecnico-scientifica sviluppata negli anni in adempimento alle disposizioni regionali (da ultimo si menzionano la DGRV n. 2067 del 19/11/2013 e la DGRV n. 2707 del 29/12/2014) e di accordi di collaborazione specifici per progetto, ha costituito e costituisce una solida base sia per le ricerche sui biomarcatori, sia per la elaborazione e la messa in atto di iniziative per ottimizzare l'appropriatezza prescrittiva dei biomarcatori e l'efficientamento nell'utilizzo delle risorse destinate al settore sanitario.

L'attività scientifica del CRIBT si articola su tre principali aree tematiche:

- AREA 1: Ricerca di trasferimento su nuovi biomarcatori;
- AREA 2: Ricerca finalizzata allo sviluppo di conoscenze per il supporto delle politiche sanitarie;
- AREA 3: Sviluppo di modelli innovativi di ricerca traslazionale.

AREA 1

Ricerca di trasferimento su nuovi biomarcatori

La determinazione dei biomarcatori nel sangue o in altri liquidi biologici fornisce indicazioni in tempo reale sul fenotipo del tumore e può dare così informazioni cliniche applicabili in un vasto ambito di scenari, quali la valutazione del rischio di sviluppare una neoplasia, lo screening di

popolazione generale o di soggetti a maggior rischio, l'orientamento diagnostico, la valutazione prognostica, la predizione della risposta al trattamento con farmaci biologici, il riconoscimento precoce della ricaduta nel follow-up e il monitoraggio della risposta alla terapia per la malattia avanzata.

Negli ultimi due decenni un numero progressivamente crescente di marcatori identificati dalla ricerca di base sono candidati per l'applicazione clinica, ma solo per una frazione molto limitata di essi si dispone oggi di evidenze sufficienti per raccomandarne l'impiego routinario. Il basso numero di marcatori "validati" per l'uso clinico rispetto all'alto numero di marcatori identificati rappresenta un problema noto e collegato alla complessità della biologia dei tumori, ma anche alla relativa inefficienza della filiera della ricerca di trasferimento.

Considerata la straordinaria potenzialità dei marcatori circolanti in tutte le aree dell'oncologia, inclusa la diagnosi precoce e la farmacoeconomia, è strategico sviluppare la ricerca di trasferimento per portare al più presto l'innovazione all'applicazione clinica.

Obiettivi specifici e relative attività

Le linee di ricerca del CRIBT per questa AREA si sviluppano su tre direttive:

- a. Identificazione e validazione di nuovi marcatori associati a meccanismi molecolari (infiammazione, angiogenesi, fattori di crescita, ...) e al signaling di farmaci biologici;
- b. Studio di marcatori in compartimenti circolanti diversi da siero e plasma (exosomi, nanovesicole, elementi corpuscolati del sangue,...);
- c. Ottimizzazione dell'informazione ottenibile dai marcatori tradizionali mediante valutazione dinamica su prelievi seriati o associazione di marcatori e imaging.

Progetti attivi (2018)

1. Caratterizzazione molecolare dei tumori del colon retto metastatico e valutazione di outcome.
Tipologia: Ricerca Finalizzata Regionale. Progetto di rete RP-2014-00000395; Coordinamento: IOV IRCCS, Padova.
2. Valutazione dinamica trimestrale di CEA e CA 15.3 vs pratica clinica standard nel follow up di pazienti operate per carcinoma della mammella in fase precoce: studio randomizzato.
Tipologia: Progetto multicentrico indipendente avviato dalla Oncologia Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi (Bologna) del quale il Responsabile del CRIBT è Co-principal investigator.
3. Valutazione della performance diagnostica dei marcatori tumorali HE4 e CA125 in associazione o integrazione con tecniche di imaging per la diagnosi differenziale delle masse pelviche.
Tipologia: Studio multicentrico (6 Unità di ricerca, 3 Regioni) indipendente.
4. Analisi di marcatori tumorali in differenti matrici biologiche: standardizzazione dei metodi e valutazione del ruolo diagnostico.
Tipologia: Progetto di ricerca indipendente condotto nell'ambito delle linee programmatiche dell'Istituto Oncologico Veneto IRCCS.



AREA 2

Ricerca finalizzata allo sviluppo di conoscenze per il supporto delle politiche sanitarie

L'appropriatezza, definita come "l'applicazione di un processo decisionale che permetta di offrire il massimo beneficio individuale in termini di salute nel contesto delle risorse disponibili", è un obiettivo prioritario per i sistemi sanitari. Nelle ultime due decadi il controllo dell'appropriatezza è diventato un aspetto cruciale per la sostenibilità dell'innovazione tecnologica a causa dell'incremento esponenziale delle conoscenze e del conseguente straordinario sviluppo tecnologico. La medicina di laboratorio rappresenta un ambito a rischio particolarmente alto di inappropriata prescrizione perché in questo settore la crescita delle conoscenze viene trasferita in innovazione tecnologica con una rapidità maggiore che in qualsiasi altra disciplina; inoltre, l'approccio agli esami di laboratorio è minimamente invasivo, ha un costo contenuto e non presenta barriere all'accesso, quali ad esempio le liste di attesa. Nel caso particolare dei marcatori tumorali il rischio di inappropriata prescrizione è enfatizzato da fattori individuali contingenti, quali la preoccupazione del medico di mancare una diagnosi o il bisogno del paziente di essere riassicurato. Dati aneddotici riportati in letteratura danno l'impressione che i marcatori siano richiesti in modo largamente inappropriato, in netto contrasto con le indicazioni delle linee guida oncologiche. Sfortunatamente il monitoraggio dell'appropriatezza delle richieste dei test di laboratorio, inclusi i marcatori tumorali, non può essere eseguito confrontando il test richiesto con il quesito clinico, in quanto le informazioni riportate sulla richiesta sono nella maggior parte dei casi generiche e non affidabili. I marcatori tumorali rappresentano quindi un "caso di scuola" per sviluppare e collaudare metodi innovativi di monitoraggio della prescrizione e nuove modalità per trasferire in modo efficace le conoscenze nella pratica clinica con l'obiettivo di perseguire un miglioramento continuo dell'appropriatezza. I modelli sviluppati per i marcatori tumorali potranno essere poi trasferiti in altri ambiti diagnostici.

Obiettivi specifici e relative attività

Le linee di ricerca del CRIBT per questa AREA si sviluppano su due direttive:

- a. Metodi innovativi per il monitoraggio della appropriatezza e lo sviluppo di indicatori;
- b. Modelli di trasferimento delle conoscenze finalizzati a ottimizzare l'aderenza alle linee guida.

Progetti attivi (2018)

1. Sviluppo di indicatori di inappropriata prescrizione di marcatori tumorali attraverso l'analisi dei dati registrati in formato elettronico su database amministrativi.
Tipologia: Progetto indipendente promosso da CRIBT e Regione Veneto.
2. Creazione e revisione permanente di una banca dati di documenti contenenti raccomandazioni di pratica clinica per i tumori solidi.
Tipologia: Progetto indipendente condotto nell'ambito delle linee programmatiche dell'Istituto Oncologico Veneto IRCCS.
3. Analisi delle indicazioni per l'uso clinico del marcatore EBV-DNA nei tumori del nasofaringe: necessità di standardizzazione delle metodiche di dosaggio.

Tipologia: Progetto indipendente in collaborazione con Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano.

4. Indicazioni per l'uso appropriato di marcatori nella diagnostica delle sindromi neurologiche sospette paraneoplastiche.

Tipologia: Progetto indipendente in collaborazione con Azienda USL Imola.

AREA 3

Sviluppo di modelli innovativi di ricerca traslazionale

La maggior parte delle decisioni relative all'applicazione di nuovi interventi o presidi medici si basa sulle evidenze ottenute da studi clinici controllati. Tuttavia, gli studi clinici controllati iniziano ad essere considerati non più completamente idonei a rispondere alle attuali esigenze della ricerca di trasferimento. Le principali criticità degli *studi clinici controllati* sono l'alto grado di stringenza che frequentemente non garantisce la trasferibilità dei risultati nel mondo reale, nonché la lunga durata degli stessi conseguente ai criteri di stringenza, che non è più adeguata a rispondere alla crescente disponibilità di nuove procedure da valutare. La comunità scientifica ha così iniziato a considerare modalità diverse per condurre progetti di ricerca, tra le quali la più promettente sembra essere il modello di *Practice Based Research*; si tratta di una nuova modalità di studio che si basa sulla raccolta, gestione ed analisi delle informazioni sanitarie provenienti dalla pratica clinica, avvalendosi di network più o meno allargati e coordinati (*Practice Based Network*). A livello internazionale esistono oggi diversi network di pratica clinica ben strutturati e consolidati per lo più indirizzati a problematiche connesse con i farmaci, i presidi e i vaccini. Lo sviluppo di modelli di *Practice Based Research* è quindi una prospettiva innovativa e promettente per rispondere in tempi rapidi alla necessità emergente di valutare un numero sempre crescente di marcatori sia diagnostici che predittivi di risposta a farmaci molecolari.

Obiettivi specifici e relative attività

Le attività di ricerca del CRIBT per questa AREA sono finalizzate allo sviluppo e alla ottimizzazione di modalità innovative di validazione di efficacia e di utilità di nuovi marcatori diagnostici o predittivi basate sulla raccolta e l'analisi di dati provenienti dalla pratica clinica, inquadrabili nella seguente linea di ricerca:

- a. Ricerca basata sulla pratica clinica (*Practice Based Research*).

Progetti attivi (2018)

1. Valutazione dell'efficacia clinica dei biomarcatori oncologici nella diagnosi differenziale delle masse pelviche mediante l'applicazione di una metodologia di ricerca basata sulla pratica clinica

Tipologia: Progetto indipendente, multicentrico (15 Centri, 4 Regioni) sostenuto in parte da AVAPO Venezia (Progetto co-gestito dal CRIBT e dal Programma Regionale Biomarcatori).



PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI LAVORO PER LO SVILUPPO DI LINEE DI INDIRIZZO

- Gruppo di Lavoro AIOM per la produzione delle Linee Guida per il Carcinoma della Prostata, 2015 (e aggiornamenti 2016/2017/2018);
- Gruppo di Lavoro AIOM – SIGU – SIBIOC – SIAPEC-IAP per la produzione di “Raccomandazioni per l’implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico”, 2017/2018;
- Gruppo collaborativo multidisciplinare per la standardizzazione della fase preanalitica della biopsia liquida, coordinato da OEI Working Group Biobanks and Molecular Pathobiology, 2017.

FORMAZIONE

Formazione a distanza (FAD)

- FAD SIBioC- Appropriately prescriptive nell’Ambulatorio del Medico di Medicina Generale. Richiesta ed interpretazione degli Esami di Laboratorio, 2017 (15 ore di formazione, 15 crediti ECM);
- FAD SIBioC- Biomarcatori in oncologia, 2017 (10 ore di formazione, 10 crediti ECM).
- FAD FNOMCeO – I marcatori Tumoriali, 2018 (10 ore di formazione, 10 crediti ECM)

Master

- Università degli Studi di Milano - “Corso di Master (II° livello) in Farmacia e Farmacologia Oncologica/ Corso di Perfezionamento in Farmacia Oncologica” 2015, 2016, 2017, 2018.

Convegni (65 eventi complessivi)

- 5 eventi internazionali;
- 15 eventi nazionali;
- 13 eventi regionali;
- 32 altri eventi (corsi, convegni, simposi).

PRODUZIONE SCIENTIFICA (2016-2018)

1. Gion M, Peloso L, Trevisiol C, Squarcina E, Zappa M, Fabricio AS. An epidemiology-based model as a tool to monitor the outbreak of inappropriateness in tumor marker requests: a national scale study. Clin Chem Lab Med 2016; 54(3):473-82.
2. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, Taborelli M, Polesel J, Del Pup L, Steffan A, Cervo S, Ravaggi A, Zanotti L, Bandiera E, Odicino FE, Scattolo N, Squarcina E, Papadakis C, Tiziano Maggino, Gion M. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. Gynecol Oncol 2016; 141(2):303-11.
3. Rainato G, Fabricio AS, Zancan M, Peloso L, Dittadi R, Barichello M, Fandella A, Scattoni V, Gion M. Evaluating serum insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor



- binding protein 3 as markers in prostate cancer diagnosis. *Int J Biol Markers* 2016; 31(3):e317-23.
4. Gion M. Need for knowledge translation to improve tumor marker application. *Int J Biol Markers* 2016; 31(4):e331.
 5. Gion M, Trevisiol C, Rutjes AW, Rainato G, Fabricio AS. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use | Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (PART 1). *Int J Biol Markers* 2016; 31(4):e332-e367.
 6. Gion M, Trevisiol C, Rutjes AW, Rainato G, Fabricio AS. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use | Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (PART 2). *Int J Biol Markers* 2017; 32(1):e1-e52.
 7. Gion M, Trevisiol C, Rutjes AWS, Rainato G, Fabricio AS. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use | Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (PART 3). *Int J Biol Markers* 2017; 32(2):e147-e181.
 8. Gion M, Cardinali G, Trevisiol C, Zappa M, Rainato G, Fabricio ASC. Indicators of inappropriate tumour marker use through the mining of electronic health records. *J Eval Clin Pract* 2017;23(4):895-902.
 9. Trevisiol C, Gion M, Dittadi R, Zappa M, Fabricio ASC. Epidemiology-based assessment of tumor marker overordering in breast cancer: an algorithm to examine different disease conditions. *Int J Biol Markers* 2017;32(4):3471-e-473.
 10. Gion M, Trevisiol C, Fabricio ASC. Appropriateness of tumor marker request: a case of study. *Ann Transl Med.* 2017; 5(13):274.
 11. Ferraro S, Trevisiol C, Gion M., Panteghini M. Human Chorionic Gonadotropin Assays for Testicular Tumors: Closing the Gap Between Clinical and Laboratory Practice. *Clin Chem* 2018; 64(2):270-278.
 12. Pastorelli D, Fabricio ASC, Giovanis P, D'Ippolito S, Fiduccia P, Soldà C, Buda A, Sperti C, Bardini R, Da Dalt G, Rainato G, Gion M, Ursini F. Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacol Res.* 2018; 132:72-79.
 13. Gion M. et al. Circulating Biomarkers. In *Cholangiocarcinoma*. Eds G. Brandi, G. Ecolani. Nova Science Publishers, Hauppauge NY, 2015.
 14. Gion M. et al. *Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'uso clinico appropriato*. Roma: AGENAS, I Quaderni di Monitor, 2016.
 15. Gion M. et al. Markers of Prostate Cancer: The Role of Circulating Tumor Markers in the Management of Bone Metastases. In *Bone Metastases from Prostate Cancer. Biology, Diagnosis and Management*. Eds F. Bertoldo, F. Boccardo, E. Bombardieri, L. Evangelista, R. Valdagni. Springer Intl Publishing Switzerland, 2017.



16. Gion M. et al. Marcatori circolanti in oncologia: ambiti di applicazione, criticità, prospettive. In Manuale di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio. Sibioc Medicina di Laboratorio 2017.

SERVIZI E PRESTAZIONI

Il Consiglio per la Competitività dei Ministri dell'UE ha creato ancora nel 2002 l'ESFRI per realizzare una Roadmap per lo sviluppo e l'utilizzo di Infrastrutture di ricerca in Europa. L'UE ha successivamente finanziato, nell'ambito del VII Programma Quadro (FP7), i progetti di fase preparatoria per la costituzione di un gruppo di infrastrutture fra cui EATRIS, ECRIN e BBMRI. A partire dal 2008, l'Istituto Superiore di Sanità, a seguito dell'incarico da parte del Ministero della Salute in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, ha contribuito al disegno e alla creazione di infrastrutture di ricerca per la salute, promuovendo la creazione di reti nazionali tra istituzioni in grado di fornire competenze ed attività complementari e sinergiche.

In tale contesto il CRIBT mette a disposizione della rete europea di centri nazionali d'eccellenza alcuni servizi per la produzione e valutazione pre-clinica e clinica di biomarcatori.

Biobanca

Il CRIBT ha costituito e gestisce una biobanca di ricerca che esegue una raccolta standardizzata e sistematica dei campioni biologici e delle informazioni cliniche ad essi associate provenienti da studi e da attività diagnostiche. La banca è stata certificata e ha ottenuto il parere di conformità dal CESC della Provincia di Venezia. La biobanca conserva oltre 60.000 campioni (siero, plasma, estratti tissutali) provenienti da circa 15.000 pazienti e soggetti di controllo.

Nell'ottica della collaborazione finalizzata alla ricerca fa centri di eccellenza, il CRIBT ha prestato attività consulenziale per l'adeguamento istituzionale di biobanche di altre istituzioni. In particolare, il modello Biobanca del CRIBT è stato implementato dalla Fondazione Ospedale San Camillo IRCCS di Venezia con la consulenza e il supporto attivo del Responsabile scientifico Funzionale del CRIBT e di un ricercatore, consentendo all'IRCCS di mettere a regime la propria Biobanca e conseguire il riconoscimento da parte del Ministero della Salute nel corso del 2016.

Strumentazione e specifico know-how per l'immunometria

Il CRIBT dispone di strumentazione di base e avanzata, comprese piattaforme Multiplexing e strumenti per la separazione e preparazione di diverse matrici biologiche, idonee a eseguire e sviluppare immunosaggi innovativi di molecole complesse.

Banca dati di documenti contenenti raccomandazioni di pratica clinica per i tumori solidi

Il CRIBT, in accordo con i piani di collaborazione con IOV IRCCS e con AGENAS, ha allestito e aggiorna periodicamente attraverso una ricerca sistematica, una banca dati di documenti contenenti raccomandazioni di pratica clinica in ambito oncologico. I documenti sono classificati secondo criteri di qualità e i contenuti relativi ai marcatori tumorali sono riassunti tavole sinottiche.

Questo servizio può essere utilizzato per la creazione o l'aggiornamento di protocolli o PDTA, per la preparazione di gestione dei piani formativi e per l'identificazione di bisogni di conoscenza che necessitano di ricerca di trasferimento.

ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL TESTO

AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
AIRO	Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica
AVAPO Venezia	Associazione Volontari Assistenza Pazienti Oncologici Venezia Onlus
BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
CIPOMO	Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri
Commissione Salute, Conferenza Stato-Regioni	Commissione Salute – Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano
EATRIS/IATRIS	European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine/ Italian Advanced Translational Research Infrastructure
ECRIN	European Clinical Research Infrastructures Network
ELAS	European Ligand Assay Society Italia
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESFRI	European Strategy Forum for Research Infrastructure
FADOI	Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti
FITeLaB	Federazione Italiana Tecnici di Laboratorio Biomedico
FNOMCeO	Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
IOV IRCCS	Istituto Oncologico Veneto IRCCS
ISS	Istituto Superiore di Sanità
Laboratorio MeS	Istituto di Management “Laboratorio MeS Management e Sanità” - Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa
OECI	Organisation of European Cancer Institutes
ROV	Rete Oncologica Veneta
SIBioC	Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
SICO	Società Italiana di Chirurgia Oncologica
SIGO	Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
SIUrO	Società Italiana di Urologia Oncologica

aggiornato al 30/04/2018