

Ricerca di soggetti disponibili a supportare attività aziendali con contributi privati da erogarsi mediante contratti di sponsorizzazione o liberalità	
Bando di riferimento: P17-03-78 P17 deliberazione n. 2156 del 15 dicembre 2016	
Tipologia di riferimento:	
<input type="checkbox"/> Formazione e ottimizzazione dei processi aziendali <input checked="" type="checkbox"/> Attività di sperimentazione studio, ricerca e sviluppo in campo medico scientifico, clinico, di perfezionamento	
<input type="checkbox"/> Acquisito parere Comitato etico in data _____ <input type="checkbox"/> Parere Comitato etico da richiedere <input checked="" type="checkbox"/> Non necessario parere Comitato etico	
Scheda di progetto P17-03-78	
Data di emissione	Gennaio 2025
Titolo	Implementazione di una nuova metodica Next Generation Sequencing (NGS) di sequenziamento massivo in parallelo su DNA tumorale circolante (biopsia liquida)
Periodo riferimento	1 marzo 2025 – 28 febbraio 2027
Struttura proponente	SC Laboratorio di anatomia patologica
Responsabile progetto	dott.ssa Denise Morotti e-mail:dmorotti@sst-pg23.it
Referente del progetto	dott.ssa Denise Morotti e-mail:dmorotti@sst-pg23.it
Descrizione progetto	<p>La disponibilità di test molecolari non invasivi, eseguibili su plasma (biopsia liquida) costituisce un'opportunità decisiva per la gestione oncologica ottimizzata dei pazienti affetti da tumori solidi e linfomi.</p> <p>In particolare, un test che possa soddisfare tanto le esigenze di accuratezza diagnostica e di validità clinico-analitica quanto le soglie di rimborsabilità e sostenibilità come riconosciute da Regione Lombardia, rappresenta una risorsa per l'accesso a una diagnosi tempestiva e a una cura personalizzata.</p> <p>Il test di biopsia liquida che qui si intende implementare utilizza una metodologia multi-marcatore avanzata ed è in grado di fornire risultati diagnostici e affidabili entro 72 ore dal prelievo del campione, con un</p>



	<p>profilo di costo sostenibile e competitivo, rispetto alle attuali pratiche diagnostiche.</p> <p>L'integrazione della biopsia liquida nel percorso diagnostico e terapeutico del paziente oncologico si rivela vantaggiosa in diverse fasi di diagnosi/cura che vanno dalla caratterizzazione iniziale di malattia fino al monitoraggio delle risposte terapeutiche e alla gestione delle eventuali recidive. Infatti, i potenziali bio-marcatore molecolari coinvolti nell'analisi possono essere di tipo diagnostico, prognostico e predittivo e possono fornire informazioni rilevanti per orientare le scelte terapeutiche in modo personalizzato, in linea con l'evoluzione biologica del tumore.</p> <p>L'utilizzo della biopsia liquida con analisi NGS porta con sé numerosi vantaggi, sia per i pazienti che per i clinici, nel contesto della gestione oncologica.</p> <p>In particolare, la biopsia liquida si configura in alcuni casi come una soluzione di diagnostica molecolare di primo livello, supportando l'identificazione precoce di mutazioni oncologicamente rilevanti. Infatti, questo test è in grado di identificare mutazioni "driver" che possono essere bersaglio di terapie mirate ovvero mutazioni di resistenza farmacologica che possono emergere sotto pressione terapeutica in un quadro di instabilità genomica tumorale.</p> <p>In alcuni casi, la biopsia liquida può sostituire o integrare i dati provenienti da biopsie tissutali tradizionali, risultando particolarmente utile quando vi sono difficoltà di accesso al campione biotico tissutale (ad esempio, in pazienti fragili o con problematiche legate al prelievo biotico), quando sono opportune valutazioni biotiche ripetute nel tempo ovvero quando è necessario ottenere un risultato rapido e specifico per avviare terapie mirate con farmaci a bersaglio molecolare.</p> <p>La valutazione molecolare su biopsia liquida orienta la scelta terapeutica anche in casi di trattamento immunoterapico. Infatti, l'analisi dell'instabilità microsatellitare, tramite biopsia liquida (in alcuni casi complementare al test tissutale PDL1) consente di identificare alterazioni microsatellitari in tempo reale, rendendo il processo diagnostico/terapeutico più dinamico ed efficace.</p> <p>Infatti, un tratto distintivo della biopsia liquida è la rapidità dei risultati: in soli 3 giorni lavorativi è possibile ottenere informazioni molecolari dettagliate, riducendo l'attesa diagnostico-terapeutica per il paziente.</p> <p>La metodica che si intende implementare risponde a tutte queste caratteristiche, offrendo, inoltre, una flessibilità diagnostica molto ampia con l'adattamento continuo alle evoluzioni scientifiche con pannelli diagnostici personalizzabili.</p>
<p>Background</p>	<p>Negli ultimi dieci anni, l'approccio terapeutico ai tumori solidi e alle neoplasie ematologiche ha subito un cambiamento radicale, grazie all'introduzione di trattamenti basati su biomarcatori molecolari.</p> <p>Fino a poco tempo fa, le strategie terapeutiche si concentravano prevalentemente sull'impiego di farmaci anti-proliferativi a largo spettro, generalmente poco capaci di agire selettivamente sulle cellule tumorali, ma spesso coinvolgendo anche cellule e tessuti sano con tossicità</p>



emergenti e dose-limitanti. La disponibilità di tecnologie avanzate di profilazione genomica completa (CGP) con sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha permesso l'identificazione di alterazioni molecolari che possono essere oggetto di terapie mirate, aprendo la strada alla cosiddetta "oncologia di precisione".

L'oncologia di precisione si basa sull'analisi molecolare del tumore, permettendo di somministrare ai pazienti il trattamento più adatto in base al profilo genetico del loro tumore, riducendo così gli effetti collaterali e migliorando l'efficacia terapeutica. Questo approccio ha portato a un significativo miglioramento nella gestione delle neoplasie, consentendo l'identificazione di terapie a bersaglio molecolare e l'implementazione di trattamenti più selettivi ed efficaci

Oggi, un numero crescente di pazienti oncologici e una varietà sempre maggiore di tipi di tumore possono trarre beneficio dai test multi-marcatore basati su NGS. Questi test sono in grado di identificare biomarcatori molecolari specifici che sono alla base della biologia tumorale, consentendo la selezione di trattamenti "targeted". In particolare, le informazioni genomiche ottenute tramite NGS possono indirizzare i pazienti verso terapie molecolari, immunologiche o altre terapie mirate, laddove queste siano disponibili in forma di trattamento standard o nel contesto di studi clinici sperimentali.

I test di profilazione genomica non solo contribuiscono a una selezione terapeutica più mirata, ma permettono anche di monitorare la progressione della malattia. In questo modo, è possibile identificare eventuali mutazioni che conferiscano resistenza ai trattamenti in corso e valutare le opzioni terapeutiche future. L'approccio basato su biomarcatori consente quindi una gestione dinamica e personalizzata del paziente, adattando il trattamento alle caratteristiche molecolari del tumore e migliorando le probabilità di successo terapeutico.

In particolare, l'analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA), tramite campioni di plasma, ha rivoluzionato il monitoraggio della malattia oncologica. Studi clinici hanno dimostrato che diverse forme tumorali comuni, tra cui il carcinoma mammario, il carcinoma colo-rettale, il carcinoma polmonare, il carcinoma prostatico e il melanoma, rilasciano quantità sufficienti di ctDNA nel circolo sanguigno, tanto da poter essere sottoposte ad analisi genomica plasmatica. Questo approccio non invasivo offre numerosi vantaggi, tra cui la possibilità di identificare tempestivamente alterazioni diagnostiche all'esordio di malattia, monitorare in tempo reale la risposta terapeutica, rilevare la progressione della malattia o identificare mutazioni di resistenza, senza la necessità di ripetuti prelievi invasivi.

Inoltre, l'introduzione di farmaci agnostici, che agiscono in base a specifiche alterazioni molecolari piuttosto che a un tipo di tumore definito, sta ampliando ulteriormente le possibilità di trattamento oncologico laddove mancante. Il potenziale di questa evoluzione è notevole: con l'avanzamento dell'oncologia di precisione, un numero crescente di pazienti potrà essere trattato sulla base del profilo molecolare di malattia indipendentemente dal sito di origine della neoplasia stessa.

	<p>La possibilità di eseguire analisi NGS multiple su plasma durante il percorso terapeutico offre una visione continua dell'evoluzione del tumore, consentendo interventi tempestivi nel caso di recidive o cambiamenti nei biomarcatori. La capacità di effettuare test ripetuti, sia per l'indicazione di trattamenti iniziali che per le terapie di seconda e terza linea, apre nuove prospettive nella gestione del trattamento oncologico.</p> <p>La rilevanza di tale approccio diagnostico-terapeutico basato sulla caratterizzazione molecolare di malattia (tissutale e plasmatica) è così significativa che le agenzie regolatorie nazionali (Ministero/Regioni) hanno definito nei Tumor Molecular Board (TMB) regionali le articolazioni clinico-territoriali idonee affinché siano implementati al meglio i percorsi diagnostico-terapeutici basati sulle indagini genomiche tissutali e plasmatiche e possano inverarsi le promesse terapeutiche dell'oncologia di precisione</p>
Obiettivi del progetto	<p>Accesso alla profilazione genomica Garantire che tutti i pazienti oncologici di Bergamo e provincia che ne hanno indicazione possano accedere alla profilazione molecolare avanzata, attraverso un efficace sistema di screening inclusivo che identifichi tempestivamente gli eventuali candidati idonei.</p> <p>Ottimizzazione del percorso diagnostico e terapeutico Integrare la nuova metodica di NGS su biopsia liquida nel regolare percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti candidati, nel contesto del TMB di Bergamo e provincia (con sede presso l'ASST Papa Giovanni XXIII)</p> <p>Formazione e aggiornamento continuo del personale clinico Fornire formazione specialistica e supporto al personale medico e sanitario per l'interpretazione dei risultati molecolari e l'integrazione delle informazioni genomiche nella pratica clinica nel contesto del TMB di Bergamo e provincia</p>
Fasi e tempi di realizzazione stimati	<p>Prima fase Implementazione della nuova metodica NGS di biopsia liquida e definizione dell'ottimale percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti candidati al test (durata: 6 mesi)</p> <p>Seconda fase Applicazione della nuova metodica nel percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti candidati con valutazione di indicatori di esito e di processo (durata: 18 mesi).</p>
Collaborazioni con altre strutture aziendali o altri soggetti esterni	SC Oncologia e SC Ematologia
Risorse professionali	Due biologi specializzandi
Strumentazione	Nessun supporto strumentale aggiuntivo richiesto



Ospedale
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII

Contropartita per i finanziatori	Nessuna
Finanziamento richiesto	€ 110.000,00 (centodiecimila/00), di cui: ✓ € 100.000,00 da destinare a due borse di studio annuali di € 25.000,00 ciascuna, rinnovabili per un ulteriore anno ✓ € 10.000,00 per la partecipazione dei due biologi borsisti a congressi/convegni sull'argomento
Criteri e indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi	Report relativo all'impatto della nuova metodica nella gestione dei pazienti oncologici: pazienti fragili, recidivati, cambio terapeutico, etc..