



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020
Contributo percepito € 66.797,94 in data 20/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS

Codice fiscale: 95596990010

Sede legale: Strada Provinciale 142 km 3.95, 10060 Candiolo (TO)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente:

segreteria.direzione generale.fpo@ircc.it -

segreteria.direzione generale.fpo@pec.ircc.it

Dati del rappresentante legale: Salvatore Nieddu nato il 24/01/1969 a Torino,
CF NDDSVT69A24L219V

Titolo del progetto: Impatto dell’eterogeneità dei sottotipi istologici di adenocarcinoma del polmone sulla diagnosi molecolare

Data di inizio progetto: 15/07/2022	Data di fine progetto: 14/07/2023
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 66.797,94	Di cui: Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione: € 66.797,94 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € -

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)		-

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		-
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 66.797,94	-
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		-
Elaborazione dati		-
Spese amministrative		-
Altro (spese pubblicazioni)		-
TOTALE	€ 66.797,94	-

Data 22/03/2024

Il Responsabile del Progetto
Prof.ssa Anna Sapino

Il Legale Rappresentante
Dr. Salvatore Nieddu

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Dr. Salvatore Nieddu



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2020 Contributo percepito € 66.797,94 in data 20/10/2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS

Codice fiscale: 95596990010

Sede legale: Strada Provinciale 142 km 3.95, 10060 Candiolo (TO)

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: segreteria.direzione generale.fpo@ircc.it - segreteria.direzione generale.fpo@pec.ircc.it

Dati del rappresentante legale: Salvatore Nieddu nato il 24/01/1969 a Torino, CF NDDSVT69A24L219V

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Impatto dell'eterogeneità dei sottotipi istologici di adenocarcinoma del polmone sulla diagnosi molecolare	€ 66.797,94	€ 70.000,00	15/07/2022	12 mesi
2					
3					
4					
5					
6					
....					

Data 22/03/2024

Il Legale Rappresentante
Dr. Salvatore Nieddu

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Dr. Salvatore Nieddu

*Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Fondi 5 per mille ANNO 2020

Relazione descrittiva

Titolo del progetto: Impatto dell'eterogeneità dei sottotipi istologici di adenocarcinoma del polmone sulla diagnosi molecolare

BACKGROUND:

Data la complessa istologia dell'adenocarcinoma polmonare invasivo non mucinoso con commistione di componenti architetture diverse, la diagnosi istologica tipicamente riporta il pattern di crescita predominante nella lesione. Considerando il potenziale prognostico delle diverse componenti, la classificazione dei tumori toracici WHO consiglia di annotare per le resezioni chirurgiche, tutti i pattern con una prevalenza superiore al 5%.

Nel contesto del tumore polmonare, la valutazione dei potenziali bio-marcatore predittivi consta di una pletora di bersagli molecolari, tra i quali i più rilevanti annoverano le "storiche" mutazioni del gene EGFR, l'espressione della proteina PD-L1, le alterazioni di fusione dei geni ALK e ROS1 e, più recentemente, la specifica variante p.G12C del gene KRAS. In tale contesto, l'incontro delle eterogeneità morfologica e genetica/mutazionale potrebbe influenzare sia la definizione diagnostica molecolare che la gestione stessa delle decisioni cliniche.

DISEGNO SPERIMENTALE E SCOPO

- Si è attuata la revisione di una coorte retrospettiva di resezioni chirurgiche, con consenso informato firmato dal paziente, relative agli anni 2019-2022, al fine di identificare una coorte di adenocarcinomi polmonari invasivi non mucinosi.
- Dopo aver annotato la distribuzione dei diversi pattern di crescita in ciascun caso, abbiamo analizzato l'espressione proteica di PD-L1, ALK e ROS1 e il dato di sequenziamento del DNA al fine di comprendere prevalenze di tipo isto-patologico, di espressione e molecolari nei diversi patterns caratterizzanti ciascun tumore.

RISULTATI

La revisione della coorte iniziale di 116 pazienti ha identificato una coorte di 66 adenocarcinomi polmonari invasivi per i quali vi era materiale sufficiente post-diagnosi e il consenso informato dei pazienti per analisi molecolari. I dati relativi alla prevalenza della nostra casistica sono in linea con quanto riportato in letteratura come segue: carcinoma acinare 60% (40/66), solido 19% (13/66), lepidico 13% (9/66), micropapillare/papillare (8%, 8/66). Un primo dato di interesse è l'estrema rarità di lesioni "pure" (9%, 6/66), di cui 4 carcinomi acinari, 1 solido e 1 lepidico. Le restanti lesioni presentano almeno due differenti patterns. Sulla base del pattern prevalente, abbiamo valutato la distribuzione dei parametri T, N, livello di invasione pleurica (L), grado tumorale e infiltrazione vascolare, dimostrando: (i) i tumori a prevalenza solida sono maggiormente di grado tumorale G3 rispetto a tutti gli altri tumori (test chi-quadro $p=0.04$), (ii) una maggior invasione vascolare è presente nelle lesioni senza crescita solida e a prevalenza acinare (test chi-quadro $p=0.01$); (iii) i tumori con crescita a prevalenza lepidica sono invece di basso grado e di piccole dimensioni. Questi dati suggeriscono che nei tumori eterogenei il pattern di crescita prevalente potrebbe influire sui parametri istopatologici di impatto prognostico.

Al fine di valutare la distribuzione dei principali biomarcatori nei patterns, è stata analizzata l'espressione di PD-L1, ALK e ROS1 tramite immunistochemica, e analizzato il dato di mutazioni per i geni potenzialmente "actionable" (EGFR, KRAS e BRAF) per 47/66 lesioni. Considerando due gruppi (a) tumori con presenza o (b) assenza di crescita solida, i primi mostravano un livello significativamente alto di espressione di PD-L1 (40% vs 2%, t-test $p=0.0001$) rispetto alle altre lesioni. Per quanto riguarda il tasso di mutazione in geni driver, all'interno della coorte abbiamo identificato il 25% di prevalenza di mutazioni del gene EGFR e il 30% del gene KRAS, mentre una sola mutazione del gene BRAF (2%) e due fusioni del gene ALK (4%) sono state identificate. Nel contesto del tipo di pattern di crescita, è stata identificata una prevalenza di mutazioni in geni driver (EGFR+KRAS) nelle lesioni prive di componente solida rispetto alle lesioni con pattern solido (69% vs 39% di mutati, $p=0.06$). Tra le varianti di KRAS, la p.G12C con valore predittivo positivo è stata riscontrata in tre lesioni con pattern acinare.

E' stato infine sequenziato con un approccio di targeted sequencing allargato una lesione con due componendi distinte di crescita: l'area a crescita prevalentemente di ghiandole complesse e acinare (90%), e l'area prettamente lepidica (80%), mostravano entrambe la presenza di una mutazione comune di gene KRAS (p.G12V). In totale, 20 varianti univoche sono state identificate, di cui 9 comuni ad entrambe le componenti tumorali e 11 private.

CONCLUSIONI

1. Nella nostra coorte retrospettiva di adenocarcinomi del polmone vi è prevalenza di lesioni a crescita mista rispetto a lesioni pure.
2. Nelle lesioni a prevalente di crescita solida sono caratterizzate da un intenso infiltrato linfocitario con alta espressione del biomarcatore PD-L1.
3. Infine, i tumori a prevalenza di crescita solida risultano essere privi di mutazioni driver, proprie delle lesioni a crescita acinare e lepidica. Queste ultime mostrano anche una maggiore invasione vascolare. I risultati ci suggeriscono che i pattern principali indirizzino la natura biologica della lesione, prettamente legata al microambiente immunitario nelle lesioni a prevalenza solida rispetto all'indirizzo genetico dei tumori privi di tale pattern di crescita

Il Responsabile del Progetto
Prof.ssa Anna Sapino

