SAPIENZA
Università di Roma

Domanda di finanziamento per Progetti di Ricerca di Università
Anno 2008 - prot. C26A08X39S

1. Dati Generali

1.1 Durata della ricerca

24 mesi

1.2 Responsabile della ricerca

RACO
(cognome)

Antonino
(nome)

Prof. Ordinario
(qualifica)

08/04/1958
(data di nascita)

NESSUNA AFFERENZA
(facoltÃ)

(dip/istit)

(indirizzo)

0633775936
(telefono)

0633776697
(fax)

antonino.raco@uniroma1.it
(e-mail)

1.4 Titolo della ricerca

I meccanismi molecolari della osteolisi e neoangiogenesi delle metastasi vertebrali da carcinoma della mammella. L'utilizzo delle nuove tecniche chirugiche percutanee per il controllo del dolore, della evoluzione locale della malattia e della stabilità vertebrale.

2. Informazione sull'attività di ricerca

Area su cui insiste il progetto

06 - Scienze mediche

2.1 Parole chiave

1. *CARCINOMA MAMMARIO*
2. *METASTASI VERTEBRALI*
3. *OSTEOLISI NEOPLASTICA*
4. *ANGIOGENESI NEOPLASTICA*
5. *VERTEBROPLASTICA*

2.2 Ambito della ricercaÂ Â Â Â Â **2.3 Tipologia**
Interuniversità *Nuova ricerca*

2.4 Componenti il gruppo di ricerca (escluso il responsabile)
Personale docente dell'UniversitÃ

nº	Cognome	Nome	Qualifica	Facoltà	Dipartimento
1.	*MISCUSI*	*Massimo*	*RU*	*MEDICINA e CHIRURGIA*	*DIP. SCIENZE NEUROLOGICHE*
2.	*TOMAO*	*Silverio*	*PA*	*MEDICINA e CHIRURGIA*	*DIP. MEDICINA SPERIMENTALE*

Altro personale dell'UniversitÃ "Sapienza" di Roma

nº	Cognome	Nome	Qualifica	Facoltà	Dipartimento	Note
1.	*POLLI*	*FILIPPO MARIA*	*Dottorando*			
2.	*PESCHILLO*	*SIMONE*	*Specializzando*			

Personale di altre Università/Istituzioni

nº	Cognome	Nome	Qualifica	Universita'/Istituzione	Dipartimento	Note
1.	*COLASANTI*	*MARCO*	*Prof. ordinario*	*UNIVERSITA' ROMA TRE*	*BIOLOGIA*	

2.5 Inquadramento della ricerca proposta (in ambito nazionale ed internazionale)

Lo scheletro è una sede frequente di metastatizzazione del carcinoma mammario. Dai dati dell'American Cancer Association, circa 2/3 delle morti da tumori solidi avvengono per un coinvolgimento scheletrico.
La localizzazione rachidea è particolarmente frequente sia per la maggiore vascolarizzazione del rachide rispetto ad altri distretti ossei, sia per uno specifico tropismo delle cellule del carcinoma mammario per il sito vertebrale.
La metastatizzazione vertebrale produce una distruzione progressiva del tessuto osseo e la sua sostituzione con il tessuto tumorale. Ciò si traduce con la comparsa di fratture e crolli vertebrali ed una sintomatologia dominata inizialmente da un'intensa rachialgia fino alla compromissione neurologica per coinvolgimento delle strutture mielo-radicolari nelle condizioni più avanzate.
Una volta che la cellula metastatica ha raggiunto il sito vertebrale, per cui ha uno specifico tropismo, essa da avvio a fenomeni di osteolisi. L'osteolisi metastatica, fenomeno ad oggi non ancora chiarito nei suoi dettagli biologici, si base principalmente su una aumentata attività osteoclastica.
In altre parole l tumore riuscirebbe a produrre fattori locali che stimolerebbero l'attività osteoclastica, determinando così un vero e proprio riassorbimento del tessuto osseo normale.
A tele meccanismo prevalente, tuttavia si associerebbe anche la capacità osteolitica diretta da parte delle cellule metastatiche, le quali sarebbero in grado di degradare direttamente la matrice ossea, con meccanismo ancora non noto (Moseley JM, Proc Natl Acad Sci, 1987).
L'aumentata attività osteoclastica è stata ampiamente dimostrata: la microscopia elettronica per esempio ha evidenziato aggregati di osteoclasti attivi adiacenti a zolle di cellule metastatiche nel tessuto osseo vertebrale di uomo (Eilon G, Nature, 1978); inoltre lacune di osteolisi con osteoclasti attivi, si ritrovano anche a distanza dalle cellule tumorali.
Un'altro aspetto importante è il fatto che l'utilizzo di farmaci che inibiscono l'attività osteoclastica così come i bifosfonati, la plicamicina ed il gallio nitrato, sono in grado altresì di ridurre l'ipercalcemia neoplastica nei pazienti con carcinoma della mammella.
Dalla letteratura iniziano ad emergere i dettagli del meccanismo con cui le cellule del carcinoma mammario metastatizzato nell'osso, inducono l'attivazione degli osteoblasti in senso osteoclstico.
E' stato dimostrato, tanto in vitro che in modelli in vivo, come nel contesto del tessuto osseo, le cellule del carcinoma mammario producano un peptide detto PTHrP, ovvero il Parathormone related peptide (Powell G, Cancer Res, 1991; van der Pluijm G, J Bone Miner Res, 2001).
E' interessante sottolineare come in modelli animali, l'uso di anticorpi specifici contro il PTHrP, riduca la frequenza e l'estensione delle localizzazioni ossee e vertebrali di cellule di carcinoma della mammella inoculate (Guise TA, J Clin Invest, 1996).
E' verosimile pensare che il microambiente osseo-vertebrale induca e faciliti la produzione di PTHrP da parte delle cellule metastatiche di carcinoma mammario. Infatti secondo alcuni, l'osso sarebbe un vero e proprio deposito di fattori di crescita, che creerebbero così quell'ambiente favorevole all'attecchimento delle cellule metastatiche. Due fattori di crescita hanno dimostrato particolare importanza in questo processo: il TGF-beta e l'IGF 1 e 2.
Le cellule ossee in lisi, rilascerebbero localmente il TGF-beta, che stimolerebbe a sua volta la produzione del PTHrP (Pfeilschifter J, Proc Natl Acad Sci Usa, 1987). A tale riguardo, non è ancora stato del tutto chiarito attraverso quale pathway intracellulare il TGF-beta sarebbe in grado di stimolare la produzione di PTHrP: e' stato osservato sebbene sia stato ipotizzato un meccanismo SMAD dipendente, sembra tuttavia che siano coinvolti due vie indipendenti, una legata alla p38 MAP chinasi e l'altra all'attivazione del fattore trascrizionale Smad3 (Kakonen S, Calcif Tissue Int, 2001, Kakonen et al., J. Biol. Chem. 2002).
Una volta prodotto il PTHrP, agirebbe localmente sugli osteoblasti, stimolandone la proliferazione e l'attivazione in senso osteoclastico. Tale attivazione sarebbe mediata da un aumento della espressione di una proteina detta RANKL in presenza del macrophage colony stimulating factor, e da una contemporanea riduzione di un recettore solubile per RANKL neutralizzante, l'osteoprotegerina (OPG), da parte delle cellule osteoblastiche stromali.

Le cellule metastatiche possono produrre anche altri fattori capaci di stimolare gli osteoclasti, come l'IL-11, la quale a sua volta è indotta dallo stesso PTHrP e dal TGF-beta (Lacroix M, Cancer letter, 1999). Inoltre, si è dimostrato che le cellule tumorali sono in grado di produrre il VEGF, il quale da una parte sosterrebbe la produzione del PTHrP, dall'altra stimolerebbe la neovascolarizzazione neoplastica. In conclusione si creerebbe nel microambiente vertebrale un circolo vizioso sostenuto dal rilascio di TGF-beta dalle cellule in lisi e dalla sintesi di PTHrP da parte delle cellule metastatiche.

La comprensione dei fenomeni che regolano il tropismo delle cellule metastatiche del K mammella per il tessuto osseo e dei meccanismi di osteolisi ed angiogenesi tumorale, potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche mirate al controllo delle lesioni ripetitive vertebrali.

Attualmente, le metastasi vertebrali beneficiano di un trattamento che è nella stragrande maggioranza dei casi palliativo. Ad eccezione dei pochi casi in cui si riesce ad identificare una metastasi singola, in assenza di lesioni sistemiche ulteriori e di controindicazioni ad interventi chirurgici maggiori, può essere indicato un intervento di vertebrectomia totale. Tuttavia tale procedura risente di una notevole morbidità intra e post-opertatoria e di lunghi periodi di riabilitazione. La chirurgia è chiamata in causa il più delle volte per intereventi palliativi di decompressione delle strutture mielo-radiolari e di stabilizzazione del rachide.

L'approccio terapeutico quindi è il più delle volte di tipo medico, attraverso protocolli di radioterapia associata a chemioterapia…..

Dagli anni '90 sono state introdotte tecniche di trattamento delle metastasi vertebrali per via percutanea mini-invasiva, sotto guida radioscopica, mediante cementazione della vertebra la vertebroplastica e la cifoplastica. Esse si differenziano sulla possibilità nel caso della cifoplastica di ridurre la cifotizzazione vertebrale prima della cementazione, attraverso un palloncino gonfiabile. Il cemento utilizzato è il polimetilmetacrilato (PMMA), il quale, una volta introdotto nella vertebra, durante la sua solidificazione sviluppa una reazione esotermica che determinerebbe un danno delle fibre sensitive dolorifiche vertebrali, con pressocché immediata scomparsa del dolore. Inoltre, una volta solidificato il PMMA irrigidisce e rinforza la struttura ossea vertebrale danneggiata dalla metastasi, impedendone l'ulteriore collasso. Infine secondo alcuni il PMMA avrebbe dimostrato di per sé, capacità tossiche sulle cellule, e quindi concorrerebbe direttamente al controllo locale della malattia mediante necrosi delle cellule metastatiche. (Jakobs T.F. Eur Radiology, 2007; Weill A, Radiology, 1996).

Tali tecniche sono estremamente utili, soprattutto in caso di metastasi multiple, per la loro facilità di esecuzione, i rischi estremamente bassi di complicanze e la loro efficacia. Attraverso lo stesso approccio percutaneo inoltre è possibile bioptizzare il tessuto metastatico vertebrale per confermare la diagnosi o eseguire prelievi utili per la ricerca.
Tali metodiche inoltre permetterebbero una inoculazione diretta intravertebrale di nuovi farmaci che si dimostrassero utili nel controllo della crescita tumorale metastatica e nella inibizione dei processi di osteolisi e neoangiogenesi tumorale.

2.6 Sintesi del programma di ricerca e descrizione dei compiti dei singoli partecipanti

Il progetto si avvarrà della partecipazione di 3 gruppi di ricerca, coordinati dal responsabile del progetto.
Il primo ed il secondo gruppo sono costituiti rispettivamente dall'Unità di Neurochirurgia Universitaria e dall'Unità di Oncologia Medica Universitaria presso l'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina, Polo pontino della Sapienza Università di Roma. Il terzo gruppo sarà invece costituito dal laboratorio di biologia cellulare dell'Università Roma Tre.

Saranno inclusi nello studio pazienti con diagnosi di carcinoma mammario, sottoposti o meno a mastectomia, che presentino lesioni ripetitive vertebrali multiple.
La presenza di una compressione delle strutture mielo-radicolari e/o di una franca instabilità vertebrale è condizione di esclusione dallo studio, poiché in questi ultimi due casi infatti si pone d'emblé indicazione per intervento chirurgico palliativo di decompressione delle strutture nervose mielo-radicolari per via posteriore e/o stabilizzazione con mezzi di sintesi.
Saranno inoltre esclusi i pazienti con metastasi vertebrale singola, in assenza di altre lesioni sistemiche e di controindicazioni ad intervento neurochirurgico maggiore, i quali verranno sottoposti ad intervento di vertebrectomia totale.

Tutti i pazienti arruolati saranno sottoposti a RM con sequenze STIR e RX in flesso-estensione della colonna vertebrale.
Si procederà quindi a biopsia vertebrale semplice, sotto repere radiologico, prima di iniziare il trattamento medico chemioterapico e/o radioterapico.
I campioni prelevati saranno sottoposti ad indagine immunoistochimica specifica, come in seguito specificato. Inoltre una parte dei campioni raccolti, conservata adeguatamente, sarà utilizzata dall'Unità dell'Università di Roma Tre per gli esperimenti dettagliati in seguito.

I pazienti quindi verranno avviati al trattamento chemio e radioterapico, secondo il seguente protocollo.
Nel caso di metastasi vertebrali che rischino di compromettere la stabilità vertebrale e producano sintomatologia dolorosa intensa, i pazienti saranno sottoposti a ciclo di radioterapia sui metameri coinvolti.
Successivamente, i pazienti verranno sottoposti a ormonoterapia o a ciclo di chemioterapia con antracicline e/o taxani. In ogni caso i pazienti riceveranno terapia con bifosfonati: Acido zoledronico 4 mg ogni 4 settimane.

Al termine del ciclo di radioterapia e chemioterapia, tutti i pazienti saranno nuovamente sottoposti a RM con sequenze STIR ed a RX in flesso-estensione della colonna vertebrale.
Si procederà quindi a trattamento percutaneo di vertebroplastica di quei metameri che mostrino una sintomaticità dolorosa ed una iperintensità alle sequenze STIR in RM. La discontinuità del muro posteriore vertebrale sarà criterio di esclusione per il trattamento di quello specifico livello vertebrale. Prima della vertebroplastica i pazienti inoltre saranno sottoposti a test specifico per valutazione della rachialgia e del suo impatto sulla vita quotidiana.
Inoltre, prima della cementazione della vertebra, durante la stessa procedura, si procederà a nuova biopsia vertebrale ed i campioni raccolti verranno inviati, come i precedenti, per indagini di biologia cellulare, così da confrontare le caratteristiche biologiche della metastasi prima e dopo trattamento chemio e radioterapico.

Vertebroplastica
Il paziente viene posizionato prono sul tavolo radiologico. Mediante scopia si identificano i peduncoli della vertebra da trattare. Attraverso il passaggio offerto dal peduncolo, sempre sotto guida radioscopica, si inserisce apposito ago fino ad arrivare al corpo vertebrale metastatico. Si procede ad eseguire biopsia vertebrale e prelievo di campioni di osso metastatizzato.
Sempre attraverso lo stesso mandrino si riempie il corpo vertebrale di polimetilmetacrilato, sotto repere radioscopico, fino ad ottenere un soddisfacente riempimento ed evitando fughe di cemento fuori dalla vertebra. Al termine della procedura, si sfila l'ago sempre sotto controllo radioscopico. I pazienti saranno sottoposti a profilassi antibiotica 1 ora prima del trattamento.

Compito università Roma TRE. Sui campioni prelevati come descritto precedentemente, sarà valutata l'espressione di alcuni markers (TGF-beta, RANKL, IL-11, OPG, SMAD, MAP kinasi, NO pathway, etc.) coinvolti nei meccanismi patogenetici della malattia. Tali analisi saranno effettuate con le tecniche appropriate scelte caso per caso e che prevedono western blot, RT-PCR, immunoistochimica, ELISA, etc.

Dai campioni prelevati come descritto precedentemente si tenterà di isolare colture primarie per indagini di tipo molecolare/cellulare. Utilizzando anche linee di colture cellulari commerciali (cellule tumorali, cellule osteoblastiche, etc), sarà indagato il possibile ruolo che può essere svolto dall'ossido di azoto (NO) in questo contesto. Infatti oltre a svolgere una funzione di secondo messaggero intracellulare del PTHrP, soprattutto nei meccanismi di neoangiogenesi tumorale (Kalinowski L, Journal of Endocrinology, 2001), l'NO sembra ridurre l'espressione di geni indotti da TGF-beta e mediati da Smad in maniera cGMP dipendente (Saura M et al., Circ Res. 2005). Inoltre, e' stato dimostrato che l'NO e' in grado di inibire l'espressione di RANKL ed aumentare quella di OPG in cellule stromali (Fan et al., Endocrinology 2004). Verrà quindi studiato l'effetto dell'NO sulla espressione di PTHrP indotta da TGF-beta e sull'espressione di RANKL e OPG indotti da PTHrP. In particolare, verranno studiati i meccanismi di regolazioni di vie di signalling (MAP kinase) e fattori di trascrizione come ad esempio SMAD ed altri, fornendo così spunti molecolari per un possibile approccio terapeutico dell'NO. D'altra parte, la terapia con NO donors, come ad es. la nitroglicerina, sembra un approccio efficace contro l'osteoporosi (Wimalawansa Ann N Y Acad Sci. 2007).

Tutti i pazienti trattati verranno valutati nel follow-up in relazione alla efficacia della vertebroplastica sul controllo del dolore, sulla stabilità vertebrale e sul controllo locale della malattia.
Successivamente all'intervento di vertebraplastica, a distanza di 1, 3 , 6, 12 mesi i pazienti saranno sottoposto a RM della colonna in toto con sequenze STIR ed a RX in flesso-estensione della colonna vertebrale. Inoltre sarà loro somministrato secondo lo stesso schema temporale un test specifico per valutazione della rachialgia e del suo impatto sulla vita quotidiana.

3. Elenco delle migliori pubblicazioni negli ultimi 5 anni

A) Pubblicazioni su riviste scientifiche

1. *RACO A.; SALVATI M.; CAROLI M; ISIDORI A.; VANGELISTA T (2003). SURGICAL MANAGEMENT OF CEREBELLAR INFARCTION:ONE INSTITUTION'S EXPERIENCE. NEUROSURGERY, vol. 53; p. 1061-1066, ISSN: 0148-396X*
2. *CAPALBO C, RICEVUTO E, VESTRI A, SIDONI T, BUFFONE A, CORTESI E, MARCHETTI P, SCAMBIA G, TOMAO S., RINALDI C, ZANI M, FERRARO S, FRATI L, SCREPANTI I, GULINO A, GIANNINI G. (2006). Improving the accuracy of BRCA1/2 mutation prediction: validation of the novel country-customized IC software. EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS. vol. 14, pp. 49-54 ISSN: 1018-4813.*
3. *FRATI A; SALVATI M; RACO A.; DELFINI R.; CANTORE GP. (2004). INFLAMMATORY MARKERS AND RISK FACTORS FOR RECURRENCE IN 35 PATIENTS WITH A POSTTRAUMATIC CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA:A PROSPECTIVE STUDY. JOURNAL OF NEUROSURGERY, vol. 100; p. 24-32, ISSN: 0022-3085*
4. *LENZI J; SALVATI M; FRATI A; RACO A.; PICHIERRI A; GIANGASPERO F; DELFINI R (2006). Intraventricular neurocytoma with massive brain stem involvement in a 5-year-old child. CHILDS NERVOUS SYSTEM, vol. 22(1); p. 95-98, ISSN: 0256-7040*
5. *RACO A.; ESPOSITO V; LENZI J; PICCIRILLI M; DELFINI R; CANTORE G (2005). Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. NEUROSURGERY, vol. 56(5); p. 972-981, ISSN: 0148-396X*
6. *SALVATI M; CAROLI E; RACO A.; GIANGASPERO F; DELFINI R; FERRANTE L (2005). Gliosarcomas: analysis of 11 cases do two subtypes exist?. JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY, vol. 74(1); p. 59-63, ISSN: 0167-594X*
7. *SALVATI M; PICCIRILLI M; RACO A.; SANTORO A; FRATI R; LENZI J; LANZETTA G; AGRILLO A; FRATI A (2006). Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumors of the testis: indications for aggressive treatment. NEUROSURGICAL REVIEW, vol. 29(2); p. 130-137, ISSN: 0344-5607*
8. *SALVATI M; LENZI J; BROGNA C; FRATI A; PICCIRILLI M; GIANGASPERO F; RACO A. (2006). Childhood's gliosarcomas: pathological and therapeutical considerations on three cases and critical review of the literature. CHILDS NERVOUS SYSTEM, vol. 22(10); p. 1301-1306, ISSN: 0256-7040*
9. *LENZI J; SALVATI M; RACO A.; FRATI A; PICCIRILLI M; DELFINI R (2006). Central neurocytoma: a novel appraisal of a polymorphic pathology. Our experience and a review of the literature. NEUROSURGICAL REVIEW, vol. 29(4); p. 286-292, ISSN: 0344-5607*
10. *PICCIRILLI M; LENZI J; DELFINIS C; TRASIMENI G; SALVATI M; RACO A. (2006). Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. CHILDS NERVOUS SYSTEM, vol. 22(10); p. 1332-1337, ISSN: 0256-7040*
11. *RACO A.; RUSSO N; LANDI A; DAZZI M; CARLESIMO B (2006). Lymphatic fluid fistula: an extremely rare complication of posterior lumbar transpedicular screw fixation. Case report. JOURNAL OF NEUROSURGERY. SPINE, vol. 4(5); p. 421-423, ISSN: 1547-5654*
12. *PAOLINI S; MORACE R; DI GENNARO G; PICARDI A; GRAMMALDO LG; MELDOLESI GN; QUARATO PP; RACO A.; ESPOSITO V (2006). Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. NEUROSURGICAL FOCUS, vol. 21(1); p. e8, ISSN: 1092-0684*
13. *DOMENICUCCI M; RAMIERI A; SALVATI M; BROGNA C; RACO A. (2007). Cervicothoracic epidural hematoma after chiropractic spinal manipulation therapy. Case report and review of the literature. JOURNAL OF NEUROSURGERY. SPINE, vol. 7(5); p. 571-574, ISSN: 1547-5654*
14. *RACO A.; FRATI A; SANTORO A; VANGELISTA T; SALVATI M; DELFINI R; CANTORE G (2008). Long-term surgical results with aneurysms involving the ophthalmic segment of the carotid artery. JOURNAL OF NEUROSURGERY, vol. 108(6); p. 1200-1210, ISSN: 0022-3085*
15. *TRASIMENI G; LENZI J; DI BIASI C; ANICHINI G; SALVATI M; RACO A. (2008). Midline medulloblastoma versus astrocytoma: the position of the superior medullary velum as a sign for diagnosis. CHILDS NERVOUS SYSTEM, ISSN: 0256-7040*
16. *MISSORI P, POLLI FM, PESCHILLO S, D'AVELLA E, PAOLINI S, MISCUSI M. (in stampa). Double dural patch in decompressive craniectomy to preserve the temporal muscle: technical note. SURGICAL NEUROLOGY. ISSN: 0090-3019. Surg Neurol. 2007 Aug 16; [Epub ahead of print].*
17. *CONTI A, MISCUSI M., CARDALI S, GERMANO A, SUZUKI H, CUZZOCREA S, TOMASELLO F. (2007). Nitric oxide in the injured spinal cord: synthases cross-talk, oxidative stress and inflammation. BRAIN RESEARCH REVIEWS. vol. 54(1), pp. 205-218 ISSN: 0165-0173.*
18. *MISCUSI M., BELLITTI A, POLLI FM. (2005). Surgical approaches to the cervico-thoracic junction. JOURNAL OF NEUROSURGICAL SCIENCES. vol. 49(2), pp. 49-57 ISSN: 0390-5616.*
19. *MISCUSI M., EBNER F, CECCARIGLIA S, MENEGAZZI M, MARIOTTO S, BERRA L, DEL FA A, GANGITANO C, LAURETTI L, MISSORI P, DELFINI R, SUZUKI H. (2006). Early nuclear factor-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in injured spinal cord neurons correlating with a diffuse reduction of constitutive nitric oxide synthase activity. JOURNAL OF NEUROSURGERY. SPINE. vol. 4(6), pp. 485-493 ISSN: 1547-5654.*
20. *MISSORI P, MISCUSI M., PAOLINI S, DIBIASI C, FINOCCHI V, PESCHILLO S, DELFINI R. (2005). A C1-2 locked facet in a child with atlantoaxial rotatory fixation. Case report. JOURNAL OF NEUROSURGERY. vol. 103(6 Suppl), pp. 563-566 ISSN: 0022-3085.*
21. *MISSORI P, RAMIERI A, COSTANZO G, PESCHILLO S, PAOLINI S, MISCUSI M., D'ANDREA G, DELFINI R. (2005). Late vertebral body fracture after lumbar transpedicular fixation. Report of three cases. JOURNAL OF NEUROSURGERY. SPINE. vol. 31(1), pp. 57-60 ISSN: 1547-5654.*
22. *TOMAO F, MIELE E, SPINELLI GP, RUSSILLO M, LA FERLA G, TOMAO S. (2006). Trastuzumab in metastatic breast cancer. EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY. vol. 27, pp. 247-249 ISSN: 0392-2936.*
23. *CODACCI PISANELLI G, SPINELLI G.P, TOMAO S. (2008). Effect of Epoetin on Survival in Patients with Breast Cancer. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. vol. 20 ISSN: 0732-183X.*
24. *GIANNINI G, CAPALBO C, RISTORI E, RICEVUTO E, SIDONI T, BUFFONE A, CORTESI E, MARCHETTI P, SCAMBIA G, TOMAO S., RINALDI C, ZANI M, FERRARO S, FRATI L, SCREPANTI I, GULINO A. (2006). Novel BRCA1 and BRCA2 germline mutations and assessment of mutation spectrum and prevalence in Italian breast and/or ovarian cancer families. BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT. vol. 100, pp. 83-91 ISSN: 0167-6806.*
25. *TOMAO F, MIELE E, SPINELLI GP, TOMAO S. (2006). Anticancer treatment and fertility effects. Literature review. JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH. vol. 25, pp. 475-481 ISSN: 0392-9078.*
26. *TOMAO S., ROMITI A, TOMAO F, DI SERI M, CAPRIO G, SPINELLI GP, TERZOLI E, FRATI L. (2006). A phase II trial of a biweekly combination of paclitaxel and gemcitabine in metastatic breast cancer. BMC CANCER. vol. 24 ISSN: 1471-2407.*
27. *ROMITI A, ZULLO A, TOMAO S., HASSAN C, SARCINA I, DE FRANCESCO V, IERARDI E, TOMAO F, VECCHIONE A, MORINI S. (2005). Gastric mucosa alterations in first-degree relatives of gastric cancer patients. ANTICANCER RESEARCH. vol. 25, pp. 2567-2572 ISSN: 0250-7005.*
28. *ROMITI A, ZULLO A, BORRINI F, SARCINA I, HASSAN C, WINN S, TOMAO S., MORINI S, MINGAZZINI P. (2004). Relationship between b-catenin expression and epithelial cell proliferation in gastric mucosa with intestinal metaplasia. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. ISSN: 1007-9327.*
29. *ZULLO A, ROMITI A, BORRINI F, HASSAN C, STELLA F, SARCINA I, MARTINI ME, TOMAO S., MORINI S, MINGAZZINI P. (2004). Alteration of E-Cadherin Expression in Gastric Mucosa: Role of Intestinal Metaplasia and Helicobater pylori Infection. ANTICANCER RESEARCH. vol. 24, pp. 1603-1607 ISSN: 0250-7005.*
30. *A. ZULLO, A. ROMITI, TOMAO S., C. HASSAN, V. RINALDI, M. GIUSTINI, S. MORINI, F. TAGGI. (2003). Gastric cancer prevalence in patients with liver cirrhosis. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER PREVENTION. vol. 12, pp. 179-182 ISSN: 0959-8278.*
31. *CARLINI P, FERRETTI G, DI COSIMO S, COLTELLA E, TONACELLA R, ROMITI A, TOMAO S., FRESSOLDATI A, PAPALDO P, FABI A, RUGGERI EM, COGNETTI F. (2003). Is there a benefit by the Sequenze anastrozole-formestane for postmenopausal metastatic breast cancer women?. JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY. vol. 86, pp. 107-109 ISSN: 0960-0760.*
32. *FEDERICA TOMAO, EVELINA MIELE, GIAN PAOLO SPINELLI, GIULIANA CAPRIO, ERSILIA RANIERI, TOMAO S., ANGELO ZULLO, SILVERIO TOMAO. (2008). Unusual axillary and subcutaneous breast metastases from rhinopharingela carcinoma: a case report and literature review. ANTICANCER RESEARCH. vol. 28, pp. 419-423 ISSN: 0250-7005.*
33. *FRATI L, FAGGIONI A, GULINO A, NUTI M, RAGONA G, SACCANI JOTTI G, SANTONI A, SCREPANTI I, TOMAO S. (2003). New trends in molecular oncology"Tumor markers in the era of the molecular medicinae. JOURNAL OF TUMOR MARKER ONCOLOGY. vol. 18, pp. 124-131 ISSN: 0886-3849.*

34. *DI COSTANZO F, GASPERONI S, MANZIONE L, BISAGNI G, LABIANCA R, BRAVI S, CORTESI E, CARLINI P, BRACCI R, TOMAO S., MESSERINI L, ARCANGELI A, TORRI V, BILANCIA D, FLORIANI I, TONATO M. (2008). Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE. vol. 19, pp. 388-398 ISSN: 0027-8874.*
35. *SERGIO MORINI, ANGELO ZULLO, TOMAO S., SILVERIO TOMAO, AND SALVATORE M. A. CAMPO. (2008). Diverticulosis and Colorectal Cancer between Lights and Shadows. JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY. ISSN: 0192-0790.*
36. *FABI A, METRO G, PAPALDO P, MOTTOLESE M, MELUCCI E, CARLINI P, SPERDUTI I, RUSSILLO M, GELIBTER A, FERRETTI G, TOMAO S., MILELLA M, COGNETTI F. (2007). Impact of celecoxib on capecitabine tolerability and activity in pretreated metastatic breast cancer: results of a phase II study with biomarker evaluation. CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY. vol. 6 ISSN: 0344-5704.*
37. *BUFFONE A, CAPALBO C, RICEVUTO E, SIDONI T, OTTINI L, FALCHETTI M, CORTESI E, MARCHETTI P, SCAMBIA G, TOMAO S., RINALDI C, ZANI M, FERRARO S, FRATI L, SCREPANTI I, GULINO A, GIANNINI G. (2007). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 genomic rearrangements in a cohort of consecutive Italian breast and/or ovarian cancer families. BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT. ISSN: 0167-6806.*
38. *FERRETTI G, FABI A, CARLINI P, PAPALDO P, FELICI A, TOMAO S., COGNETTI F. (2007). Zoledronic Acid and Angiogenesis. CLINICAL CANCER RESEARCH. vol. 15, pp. 6850 ISSN: 1078-0432.*
39. *HASSAN C, ZULLO A, WINN S, ERAMO A, TOMAO S., ROSSINI FP, MORINI S. (2007). The colorectal malignant polyp: scoping a dilemma. DIGESTIVE AND LIVER DISEASE. vol. 39, pp. 92-100 ISSN: 1590-8658.*
40. *MARIANI L, MORRONE A, PRETI M, SBIROLI C, TOMAO F, TOMAO S. (2007). Migrant women and cervical cancer: background of a prevention study. EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY. vol. 29, pp. 52-56 ISSN: 0392-2936.*
41. *NISTICO C, BRIA E, CUPPONE F, CARPINO A, FERRETTI G, VITELLI G, SPERDUTI I, CALABRETTA F, TOGLIA G, TOMAO S., COGNETTI F, TERZOLI E. (2007). Troponin-T and myoglobin plus echocardiographic evaluation for monitoring early cardiotoxicity of weekly epirubicin-paclitaxel in metastatic breast cancer patients. ANTI-CANCER DRUGS. vol. 18, pp. 227-232 ISSN: 0959-4973.*
42. *TOMAO S., ANGELO ZULLO, EVELINA MIELE, GIAN PAOLO SPINELLI, FEDERICA TOMAO, LINDA CERBONE, FRANCESCA IODICE, SILVERIO TOMAO. (2007). Cardiac Metastasis from a Clear Cell Sarcoma of Tendons and Aponeurosis. CANCER THERAPY. vol. 5, pp. 531-536 ISSN: 1543-9135.*
43. *CAPALBO C, RICEVUTO E, VESTRI A, RISTORI E, SIDONI T, BUFFONE O, ADAMO B, CORTESI E, MARCHETTI P, SCAMBIA G, TOMAO S., RINALDI C, ZANI M, FERRARO S, FRATI L, SCREPANTI I, GULINO A, GIANNINI G. (2006). BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. ANNALS OF ONCOLOGY. ISSN: 0923-7534.*
44. *RACO A.; AGRILLO A.; GAGLIARDI F.M.; CANTORE GP. (2004). SURGICAL TREATMENT OF FALCOTENTORIAL MENINGIOMAS:13 CASES. SURGICAL NEUROLOGY, vol. 61; p. 157-164, ISSN: 0090-3019*

B) Pubblicazioni di volumi o saggi in volume

1. *S. MARIOTTO, MISCUSI M., T.PERSICHINI, M.COLASANTI, H.SUZUKI. (2004). Ageing-related role of nitric oxide in the brain. In: R.H. STRAUB AND E. MOCCHEGIANI. The Neuroendocrine Immune Network in Ageing. (vol. 4, pp. 155-175). NEW YORK: Elsevier Science (UNITED STATES).*

C) Pubblicazioni su atti di convegni e congressi

D) Altro (pubblicazioni non previste nei punti precedenti)

4. Richiesta di finanziamento del progetto

		Note (specificare in dettaglio le spese)
4.1 A) Totale spese per l'acquisto di apparecchiature scientifiche	*€ 5.000*	*Computer portatile.*
4.2 B) Spese generali per la ricerca	*€ 30.000*	*Reagenti per biologia molecolare ed immunostochimica*
Â Â Â Â Â Â Â Â 4.2.1 Materiali di consumo e manutenzione strumenti Â Â Â Â Â Â (specificare il tipo di materiale e la strumentazione utilizzata)		
Â Â Â Â Â Â Â Â 4.2.2 Missioni - Seminari	*€ 10.000*	*Partecipazione a Congressi per divulgazione dei risultati. Organizzazione di Seminari.*
Â Â Â Â Â Â Â Â 4.2.3 Raccolta, codifica e elaborazioni dati	*€ 5.000*	*Creazione database clinico. Valutazione statistica dei risultati*
Â Â Â Â Â Â Â Â 4.2.4 Altre voci:Â Â	*€*	
TOTALE A+B	*50.000*	

4.3 C) Collaborazioni di ricerca (l'importo fisso Ã¨ di 1.550 â‚¬ lorde al mese, per un max di 12 mesi) *€*

4.4 Ultimi tre anni di finanziamenti ottenuti per ex Progetti di Ateneo

2004: Nessun finanziamento

2005: Nessun finanziamento

2006: Nessun finanziamento

4.5 Consuntivo scientifico per l'ultimo anno di finanziamento ottenuto (risultati e pubblicazioni relative)

Finanziamenti P.R.I.N.

	2004	2005	2006	2007
Area	-	-	-	-
Presentati	*NO*	*NO*	*NO*	*NO*
Finanziati	*NO*	*NO*	*NO*	

Contestualmente alla domanda di Ateneo, il proponente sta presentando anche domanda per Ricerca di Ateneo Federato?Â Â
NO

5. Parere del Dipartimento/Centro di appartenenza del responsabile

Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Data delibera: 12/06/2008 Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Parere: POSITIVO

Firma ..... Data 26/06/2008 10:15