

18-11-20

Spett.le Comitato Scientifico,

pur comprendendo appieno le obiezioni da voi inoltrate ai dati da me elaborati nel primo semestre della mia ricerca e accogliendo con grande disponibilità i suggerimenti da voi espressi, mi preme tuttavia segnalare che il mio progetto si muove su un piano sperimentale traslazionale e si occupa di una patologia che, come la letteratura dimostra, è scarsamente rappresentata tra i carcinomi mammari. Pertanto, i dati da me inoltrati circa sole<sup>7</sup> sette pazienti sono certamente da leggersi come contributo iniziale di uno studio che pur tuttavia, anche in proiezione sul lungo periodo, non si potrà giovare certamente di un numero elevato di campioni. Malgrado queste difficoltà, con l'obiettivo di incrementare la numerosità del campione, è stata iniziata una collaborazione con l'Università di Essen (Germania), uno<sup>dei</sup> centri europei di maggior rilievo per lo studio del carcinoma mammario triplo negativo. Tale collaborazione ha portato ad un considerevole incremento del numero delle pazienti arruolate (a tutt'oggi ventinove) e, sulla base dei primi risultati ottenuti, ha condotto alla stesura di un progetto di studio prospettico e multicentrico (Prof. Paola Gazzaniga, "Sapienza Università di Roma, Italia; Prof. Sabine Kasimir-Bauer, University Hospital of Essen, Germany; Prof. Massimo Cristofanilli, Breast Care Center Jefferson University Hospital Philadelphia, United States) in programma per il 2014.

Quanto alla vostra osservazione circa la robustezza delle conclusioni statistiche, ho già da tempo intrapreso un dialogo e una collaborazione con i Professori Nofroni e Vestri, entrambi Professori Ordinari di Statistica Medica presso la "Sapienza" Università di Roma, i quali conforteranno con analisi statistiche i dati da me forniti, ma già da ora sottolineano che i risultati di uno studio sperimentale quale il mio è ed intende essere non saranno certamente sovrapponibili a quelli di uno studio clinico. L'identificazione e la successiva validazione di biomarcatori molecolari, segue infatti un iter lungo e complesso necessario a far sì che i risultati prodotti in un singolo laboratorio di ricerca possano essere traslati nella clinica. A supporto di tale osservazione ricordo che solo oggi, a

distanza di dieci anni dalla validazione della metodica CellSearch nel carcinoma mammario, la conta delle cellule tumorali circolanti ha raggiunto il livello I di evidenza scientifica.

Per quanto riguarda poi la vostra osservazione sulla necessità di raccogliere e documentare in dettaglio i dati clinici e anamnestici delle pazienti, vi segnalo che è certamente mia premura raccogliere i dati relativi alla diagnosi istopatologica e alla caratterizzazione fenotipica dei tumori mammari da cui le pazienti incluse nello studio sono affette, mentre ai fini del mio progetto risulta di minore utilità la raccolta di dati relativi all'andamento clinico delle pazienti arruolate, che non rientrano tra gli obiettivi del progetto di ricerca presentato. Ciononostante, pur trattandosi di una ricerca di medicina traslazionale, rimango completamente a disposizione di codesta commissione per la raccolta di dati più prettamente clinici che riterrete di voler valutare.

Per quello che riguarda infine la mia proposta di integrare l'isolamento delle cellule tumorali circolanti in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo con la caratterizzazione molecolare per l'espressione di marcatori predittivi di risposta alla terapia con sali di platino, mi preme sottolineare che l'ampliamento proposto degli obiettivi del mio progetto di ricerca si lega ai recenti dati di letteratura che supportano l'idea di un necessario cambiamento di strategia nella pianificazione terapeutica per le pazienti con TNBC, basata sulla individualizzazione dei trattamenti per sottogruppi di malattia biologicamente preselezionati (*Lehmann BD, et al Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750-67; Ozkan C et al ERCC1 expression in triple negative breast cancer. J BUON. 2012;17(2):271-6; Prat A et al Molecular characterization of Basal-like and non-Basal-like triple-negative breast cancer Oncologist. 2013;18(2):123-33*)

Approfitto dell'occasione per inoltrare i miei cordiali saluti e rimango a disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti.