

## **Le sfide per il futuro della ricerca clinica**

Marisa De Rosa

Comitato Scientifico ASSD

### **Introduzione**

Una grande sfida per il futuro della ricerca clinica è oggi la possibilità di avere **infrastrutture tecnologiche che colleghino la ricerca all'assistenza clinica**.

Oggi siamo in grado di rilevare e studiare montagne di dati che vengono generati, da diversi sistemi informativi delle Aziende Sanitarie, degli Ospedali, dalla ricerca clinica, dai registri di patologia e dei farmaci, tutti informatizzati ma con applicazioni diverse, da fornitori diversi, scarsamente interconnesse fra di loro e con un contenuto informativo molto eterogeneo.

La medicina deve passare da un ambiente in cui l'accesso ai dati clinici è limitato, ad un ambiente in cui l'innovazione può invece concentrare la spinta competitiva sullo **sviluppo di nuovi usi per i dati**.

I **Big Data** stanno ridefinendo la scienza e la gestione del cancro con una varietà, un volume e una velocità di acquisizione di **dati multidimensionali** senza precedenti che deriva dalla convergenza di tecnologie nel campo della genomica, della tecnologia delle immagini e delle scienze molecolari che sempre di più avvicinano alle **terapie personalizzate**.

Il recente sviluppo di nuove tecnologie quali il **sequenziamento di nuova generazione (NGS)** e i numerosi progressi nel campo della genomica hanno consentito una vera e propria rivoluzione nel campo dell'oncologia. Le nuove conoscenze genomiche stanno introducendo un nuovo modello definito "mutazionale" e non solo "istologico" che ha portato la ricerca in ambito farmaceutico allo sviluppo di **terapie target-correlate**. Questi cambiamenti hanno avviato l'era dei test di profilazione genomica, della scelta del farmaco antitumorale sulla base delle mutazioni determinando un concreto avvio di quella che è la **medicina di precisione**.

Inoltre oggi abbiamo bisogno di studiare la malattia come un «problema» che riguarda non solo la medicina ma dobbiamo avere la possibilità di esplorare anche **l'impatto sulla malattia delle condizioni sociali della popolazione, dell'ambiente, dell'inquinamento e della genetica**.

L'ambiente, l'inquinamento, le variazioni del clima giocano un ruolo prioritario sul benessere e la salute delle popolazioni. L'OMS stima che nel mondo 1 caso di morte su 4 sia attribuibile a fattori ambientali che contribuiscono a un ampio spettro di malattie e infermità con effetti maggiori su bambini e anziani, fasce vulnerabili della popolazione. La strategia globale per la salute, l'ambiente e i cambiamenti climatici prevedono un approccio multisettoriale al fine di assicurare principi di equità e di sostenibilità.

Questo richiederà una più ampia disponibilità di dati che riguardino ciò che è più significativo per pazienti e medici, non solo la durata della sopravvivenza, ma anche la qualità della vita e l'impatto del trattamento sulle attività della vita quotidiana.

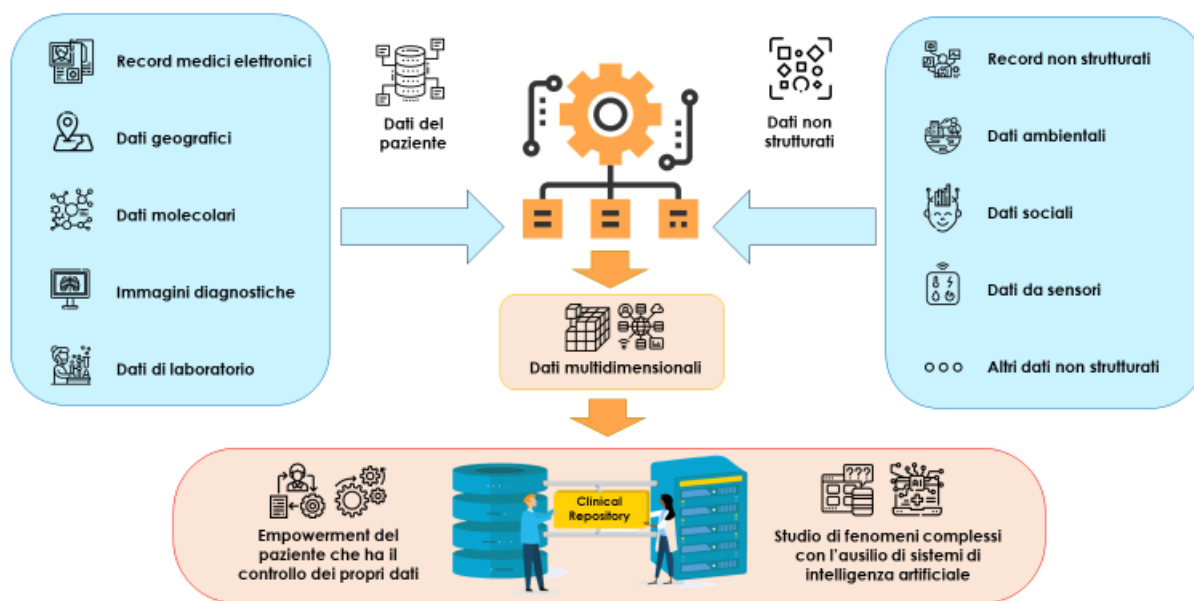
### **Ecosistema integrato di dati multidimensionali per la ricerca**

E' necessario costruire, con un approccio flessibile orientato alla data governance, in un ecosistema di dati sempre più variegato, dei **Clinical Repository Big Data**, dei **Data Lake** innovativi con visione paziente centrica, per poter archiviare **dati clinici strutturati e non strutturati** dove poter ricevere, archiviare e integrare tutte le informazioni necessarie, di qualsiasi natura (dati molecolari, immagini patologiche e radiologiche, dati di laboratorio, dati ambiente, dati geografici, dati da sensori, dati social, ecc.) che si ritengono utili per costruire un ecosistema di dati multidimensionali

con lo scopo di creare un ambiente di analisi basato sulle tecniche di Big Data e Intelligenza Artificiale.

Il grande vantaggio è sia la potenzialità delle nuove tecnologie che quello di non avere solo dei percorsi di analisi predefiniti ma di permettere anche all'utente di porre le proprie domande a seconda delle necessità della ricerca utilizzando dati da diverse fonti.

## Ecosistema integrato di dati per l'Oncologia



## Il modello per la ricerca in Oncologia Pediatrica Associazione Italiana di Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP)



AIEOP-Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica è stato tra i primi gruppi in Italia a cogliere l'importanza delle nuove tecnologie nella ottimizzazione dei tempi e dei costi della gestione delle sperimentazioni cliniche multicentriche.

Già dal 1985 (più di 30 anni!) il Centro Operativo dell'AIEOP (Clinica Pediatrica Università di Bologna) e il CINECA (Consorzio Interuniversitario per High Performance Computing) hanno avviato un lungo percorso di innovazione in campo tecnologico per costruire un framework digitale per la gestione, la condivisione e l'analisi dei dati delle sperimentazioni cliniche a carattere multicentrico con una visione **paziente centrica**.

Sono stati veramente dei pionieri, più di 30 anni fa è nato il primo protocollo completamente gestito online, il protocollo LAL8503 per la cura della Leucemia, il primo che si basava già su una Banca Dati centralizzata e condivisa tra i centri, con una visione paziente centrica basata su un registro pazienti unico (modello 1.01) con anche un codice UPN unico trasversale per tutte le Banche Dati indipendentemente dal centro di appartenenza del paziente e del protocollo di malattia.

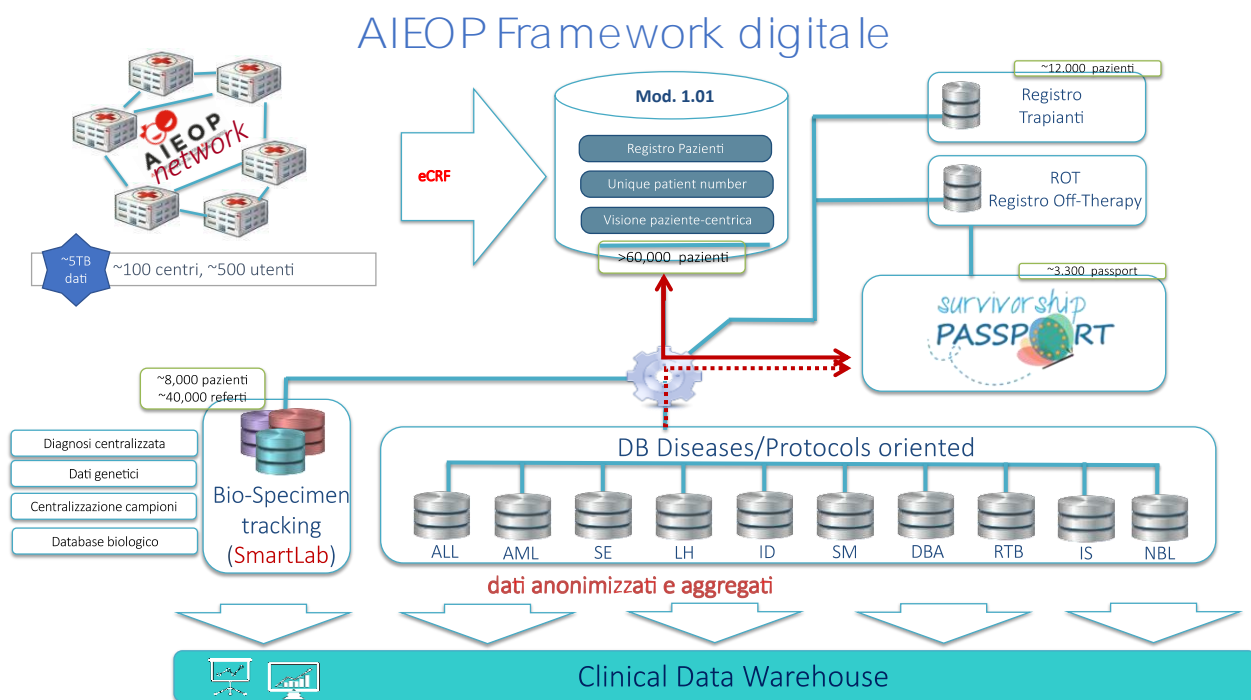
In questo modo il paziente nella Banca Dati centralizzata può essere condiviso tra i centri, in caso di trasferimento, consulenza, evitando duplicazioni dei dati, e ogni struttura partecipanti, es. centro

trapianti, chirurgie, radioterapia utilizza la stessa Banca Dati per le loro informazioni perché tutto parte da un unico registro pazienti.

Ad oggi partecipano ad AIEOP 57 centri sul territorio nazionale che rappresentano il 93% degli ospedali che si occupano di Oncologia Pediatrica e 44 centri che si occupano di immunodeficienze. La Banca Dati centralizzata ha 62.000 pazienti seguiti nel tempo in 193 protocolli per 18 patologie. L'eccellenza delle strutture AIEOP unite alle competenze digitali e ad una struttura così innovativa e potente hanno portato il gruppo a partecipare e ad essere leader in molti progetti Europei per la ricerca clinica.

Negli anni sono state implementate nella piattaforma il modulo **Smart Lab** per la diagnosi centralizzata, la **VCS-Virtual Consultation System** per la condivisione di immagini diagnostiche (radiografie, TAC, vetrini...) per il **Tumor Board**, le **Banche Dati Trapianti** e il **Patient Passport** con una visione patient empowerment per dare al paziente la possibilità di avere un archivio web con tutta la sua storia clinica (in tutte le lingue) e con delle guidelines per il monitoraggio e la prevenzione di eventuali eventi clinici, controindicazioni, ricadute...

Negli anni l'infrastruttura è stata sempre tenuta in costante aggiornamento sia tecnologico basato su **standard internazionali per l'interoperabilità** (con cartelle cliniche, banche dati ospedaliere, FSE...) che di compliance al **GDPR**.



### I punti di forza dell'infrastruttura

- DB centralizzata con visione paziente-centrica
- DB con dati, immagini diagnostici, dati genetici-molecolari
- Registro unico dei pazienti - Mod.1.01
- Visione e condivisione dei dati integrata tra centri
- Diagnosi centralizzata
- Banca Dati Biologica
- Utilizzo di dizionari e metodi standard a livello internazionale

- Clinical Data Warehouse
- Survivorship Passport
- Virtual Consultation System (Teleconsulto, Tumor Board)
- Potenzialità CINECA- High Performing Computing
- Progetti europei e internazionali
- Gruppo di lavoro interdisciplinare
- Compliant con GDPR

## Strumenti a supporto dei pazienti

### VCS -Virtual Consultation System

Piattaforma di **telemedicina** sviluppata nell'ambito del progetto EU-Expo-r-Net per la gestione di **teleconsulti, diagnosi centralizzata, Tumor Board** in team multidisciplinari con la visualizzazione e condivisione di dati e immagini diagnostiche di alta qualità e integrate con sistemi di teleconferenza via web.

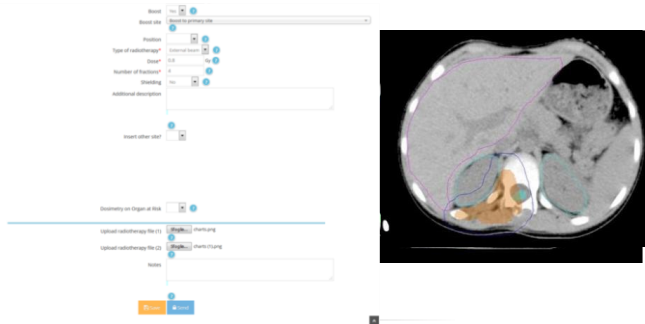
La fase più critica della preparazione di una valutazione clinica è la fase iniziale, nella quale vengono raccolti tutti i documenti clinici del paziente oggetto di studio. I dati devono essere raccolti in un formato standard in previsione del meeting e senza un sistema a supporto questo porterebbe a un onere maggiore per il team di assistenza clinica, prolungando il tempo necessario per determinare quale piano di trattamento è più appropriato per il paziente.

In questa fase il sistema VCS è molto importante in quanto permette di raccogliere dati strutturati che in genere risiedono in database ospedalieri o sistemi di origine disparati o isolati (ad es. cartella clinica elettronica [EMR], sistema informativo di laboratorio [LIS], archiviazione di immagini e sistema di comunicazione [PACS]).

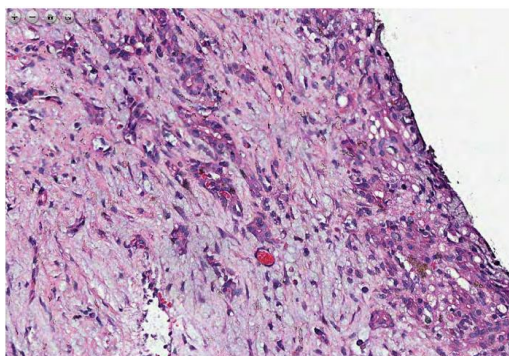
Inoltre permette di avere un processo standardizzato sempre disponibile da remoto perché web based, con la possibilità di permettere la raccolta e visualizzazione dei dati tramite diversi profili di accesso, integrato con strumenti di videoconferenza che permettono di avere il link ai casi clinici e al visualizzatore online di immagini diagnostiche ad alta definizione.

La VCS è stata già utilizzata da numerosi gruppi di studio anche a livello internazionale non solo in Oncologia Pediatrica ma anche per consenso su malattie rare.

**Le immagini diagnostiche (e.g. file di radioterapia, TAC, slide di patologia, ecc) possono essere inserite nella cartella del paziente tramite una piattaforma che facilita la condivisione di immagini di grossa dimensione e visualizzate da remoto senza perdita di qualità tramite il visualizzatore integrato di immagini DICOM.**

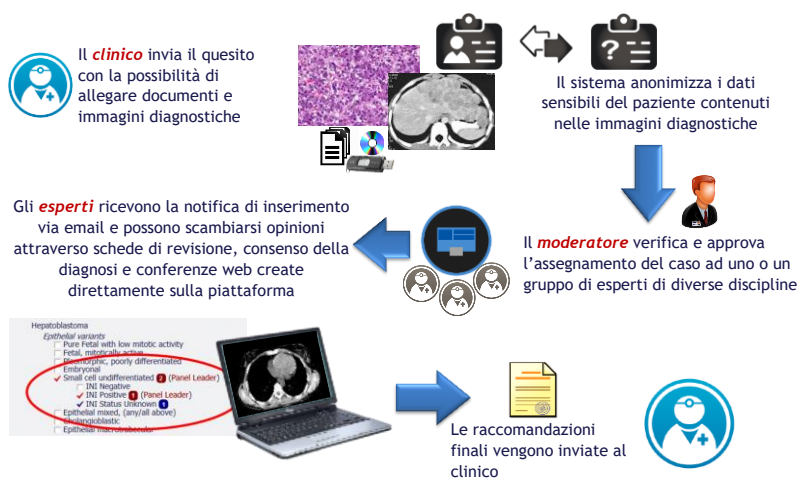


La piattaforma è integrata con un visualizzatore di scansioni di vetrini di patologia (virtual microscope) con il quale è possibile ingrandire o ridurre alcune aree mantenendo la qualità dell'immagine originale.



Pathology Viewer

## VCS- Il flusso di revisione





## Survivorship Passport (SurPass)

Il Survivorship Passport è una **piattaforma digitale innovativa** (sviluppato nell'ambito del Progetto EU ENCCA - European Network for Cancer Research in Children and Adolescents) che fornisce ai pazienti guariti dal cancro infantile e agli operatori sanitari un riepilogo della storia clinica integrato con un Piano di Assistenza personalizzato, proposto automaticamente dalla piattaforma grazie ad algoritmi integrati basati su linee guida cliniche internazionali, per fornire le informazioni necessarie per **l'assistenza di sopravvivenza, per una migliore promozione della salute e una migliore cura degli effetti tardivi e prevenzione del cancro secondario.**

E' uno strumento molto utile per il paziente perché è disponibile su una piattaforma web, può essere anche integrato dal paziente con informazioni cliniche aggiuntive o di follow-up, è disponibile in diverse lingue se il paziente ha necessità di far leggere la sua storia clinica in un altro Paese.

**AIEOP ha già erogato quasi 1000 Passaporti e nel corso del 2022 è previsto il suo utilizzo in altri 5 Paesi Europei.**

E' uno strumento molto valido che potrebbe diventare l'infrastruttura di base e un modello per malati con altre patologie e cronicità.

L'integrazione di SurPass con le informazioni derivanti da infrastrutture IT sanitarie (FSE, Cartelle cliniche, ...) si basa sullo standard HL7 -FHIR.

### Conclusioni

Siamo nel mezzo di una **rivoluzione tecnologica** che sta fornendo nuove intuizioni sulla biologia umana e sulle malattie. In questa era di Big Data, stiamo accumulando grandi quantità di informazioni che stanno trasformando il modo in cui affrontiamo il trattamento e la prevenzione.

**I Big Data e l'Intelligenza Artificiale** stanno ridefinendo la scienza e la gestione delle malattie, soprattutto nel campo dei tumori.

Nel mondo della ricerca sarà importante anche lo sviluppo di **nuovi modelli analitici e di apprendimento automatico dei dati per l'interpretazione di grandi quantità di dati.**

La costruzione di conoscenze che legano la scienza molecolare ai risultati clinici richiede nuovi approcci che integrino nuove idee e tecnologie (ad es. apprendimento automatico, intelligenza artificiale) e l'apprendimento da altre discipline e settori per creare nuove generazioni di strumenti analitici.

Molto importante è la creazione di reti specifiche per un coinvolgimento diretto del paziente nel processo dei dati (**patient empowerment**). I modelli come quelli del Passaporto per i pazienti oncologici pediatrici potrebbero essere utilizzati anche per altre patologie oncologiche o malattie croniche. Con il paziente consapevole che non solo può accedere ai propri dati ma potrebbe essere coinvolto nel follow up, nella rilevazione di eventi avversi (long term effect) e sulla qualità della vita durante o dopo le cure anche con l'uso dei social.

Queste nuove possibilità hanno ancora aperte **grandi sfide** come la qualità, l'interoperabilità, la privacy, la condivisione dei dati, i dati residenti in silos separati, ma le potenzialità sono talmente grandi che con il tempo saranno superate con standard di dati, infrastrutture per l'accessibilità e con **personale sanitario più preparato a raccogliere le opportunità di questa rivoluzione tecnologica.**