

Consuntivo progetti RC 2006-2008

S.C. Epidemiologia e Biostatistica

Attività di sorveglianza epidemiologica e valutazione biostatistica di dati epidemiologici

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: a - Fattori di rischio esogeni ed endogeni e loro eventuali interazioni

Responsabile: Vincenzo Fontana

Partecipanti: Domenico Franco Merlo

Durata: 2006-2008

Parole chiave: analisi spazio-temporali; tumori rari; inquinamento ambientale; vescica; prostata; metodi statistici

Altre strutture IST: S.S. Epidemiologia Descrittiva: Registro Tumori (M. Vercelli); S.C. Oncologia Urologica (P. Puppo)

Altri Enti coinvolti: Servizio di Epidemiologia, ASL 5 La Spezia (C. Marinacci); Servizio di Anatomia Patologica, ASL 5 La Spezia (S. Roncella); Sezione di Epidemiologia & Biostatistica, Istituto Giannina Gaslini, Genova (R. Haupt); Dipartimento di Urologia, Ospedale Galliera, Genova (M. Maffezzini); DipTeRis, Università di Genova (P. Modenesi); Department of Biomedical Sciences, University of Bradford, UK (N. Wyatt)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: ASL 5, La Spezia

Background

L'obiettivo primario di questa attività di ricerca è stato quello di fornire una consulenza biostatistica, in termini di protocollo di raccolta e archiviazione dei dati e loro analisi, a vari figure istituzionali operanti nei settori clinico ed ambientale. La parte più rilevante riguarda il progetto di sorveglianza epidemiologica nella ASL 5 di La Spezia che ruota attorno alla raccolta e l'analisi della distribuzione spaziale e temporale degli eventi avversi riguardanti le neoplasie pediatriche e rare, con particolare riferimento ai tumori del sistema nervoso centrale ed emolinfopoietico. Altri *outcome* di interesse epidemiologico ambientale riguardano i prodotti di concepimento, gravidanza e parto (abortività spontanea e terapeutica, malformazioni congenite, mortalità perinatale, peso alla nascita). Infine, è stata ritenuta di interesse anche l'analisi geografico-temporale della mortalità oncologica nella stessa ASL, e per tumore polmonare nei comuni liguri in relazione ad un indicatore indiretto di inquinamento ambientale (indice di biodiversità lichenica). La seconda parte di ricerca riguarda invece la consulenza biostatistica clinica ed epidemiologica che è stata fornita, oltre che alla ASL 5, a vari Servizi IST (Urologia) e di altre istituzioni sanitarie genovesi (Ospedale Galliera, Istituto Gaslini), extra-genovesi (CSPO Firenze) ed internazionali (Department of Biomedical Sciences, University of Bradford, UK).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

La prima parte dell'attività riguarda l'evidenziazione di aggregati di eventi sanitari avversi e l'individuazione della loro causa. La seconda, si iscrive in una logica di miglioramento dei prodotti della ricerca clinica ed epidemiologica attraverso la corretta applicazione delle più appropriate metodologie biostatistiche.

Beneficiari

La popolazione residente in aree in qualche misura ritenute a rischio ambientale a causa di varie fonti di inquinamento pregresso e/o in atto (discariche, industrie, antenne della rete cellulare, traffico, centrali termo-elettriche). Persone che possono trarre benefici da interventi di prevenzione secondaria (diagnosi precoce) su alcune patologie oncologiche (per esempio, PSA e tumore della prostata). Infine, pazienti, soprattutto oncologici pediatrici o meno, che potranno usufruire di terapie i cui risultati sono stati convalidati anche grazie ad una più attenta e adeguata analisi biostatistica.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

La prima parte dell'attività di ricerca ha fornito un quadro, per quanto ancora parziale, della situazione epidemiologica delle aree considerate a più alto rischio ambientale della ASL 5. In particolare, sono stati elaborati i dati di incidenza oncologica (sistema emolinfopoietico e nervoso centrale) del periodo 2002-2003 e presentati a un convegno tenutosi a La Spezia nel dicembre 2007. Inoltre, è attualmente in corso la raccolta dell'incidenza del 2004-2005 che sarà elaborata entro il 2009, assieme alla mortalità oncologica 1988-2004. La seconda parte è stata invece caratterizzata dall'analisi su dati riguardanti *biomarker* di attività neoplastica (mammoglobina, PSA), trattamenti in urologia oncologica (gemcitabina), condizioni di immuno-depressione in pediatria oncologica (episodi febbrili) e *biomarker* di danno genotossico (*comet assay*) in pazienti diabetici. Infine è stata condotta a termine l'analisi di uno studio caso-controllo su malattie emolinfopoietiche maligne (leucemie e linfomi) in relazione all'esposizione all'alcol.

Elenco pubblicazioni:

Orengo M.-Casella C.-Fontana V.-Filiberti R.-Conio M.-Rosso S.-Tumino R.-Crosignani P.-De Lisi V.-Falcini F.-Vercelli M. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986/1997. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 18:739/746, 2006

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Wyatt N.-Kelly C.-Fontana V.-Merlo D.F.-Whitelaw D.-Anderson D.

The responses of lymphocytes from asian and caucasian diabetic patients and non diabetics to hydrogen peroxide and sodium nitrite in the Comet assay.

Mutat. Res. Gen. Tox. En. 609:154/164, 2006

Castagnola E.-Fontana V.-Caviglia I.-Caruso S.-Faraci M.-Fioredda F.-Garre' M.-Moroni C.-Conte M.-Losurdo G.-Scuderi F.- Bandettini R.-Toma' P.-Viscoli C.-Haupt R.

A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation.

Clin. Infect. Dis. 45:1296/1304, 2007

Gorini G.-Stagnaro E.-Fontana V.-Miligi L.-Ramazzotti V.-Amadori D.-Rodella S.-Tumino R.-Crosignani P.-Vindigni C.-Fontana A.- Vineis P.-Seniori A.

Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case control study.

Ann. Oncol. 18:143/148, 2007

Gorini G.-Stagnaro E.-Fontana V.-Miligi L.-Ramazzotti V.-Nanni O.-Rodella S.-Tumino R.-Crosignani P.-Vindigni C.-Fontana A.-Vineis P.-Seniori A.

Alcohol consumption and risk of leukemia: a multicenteAr case control study.

Leuk. Res. 31:379/386, 2007

Maffezzini M.-Campodonico F.-Canepa G.-Capponi G.-Fontana V.

Short schedule intravesical gemcitabine with ablative intent in recurrent Ta/T1, G1/G2, low or intermediate risk, transitional cell carcinoma of the bladder.

Eur. Urol. 51:956/961, 2007

Naselli A.-Andreatta R.-Introini C.-Fontana V.-Puppo P.

Omission of lymphadenectomy in low risk prostate cancer.

Anticancer Res. 27:4451/4456, 2007

Roncella S.-Ferro P.-Bacigalupo B.-Dessanti P.-Pronzato P.-Franceschini M.-Prattico' L.-Carletti A.-Canessa P.-Fontana V.-Fais F.-Pistillo M.P.-Fedeli F.

Assessment of RT/PCR detection of human mammaglobin for the diagnosis of breast cancer derived pleural effusions.

Diagn. Mol. Pathol. 17:28/33, 2008

Epidemiologia dei tumori animali e valutazione dei rischi oncogeni ambientali

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: a - Fattori di rischio esogeni ed endogeni e loro eventuali interazioni

Responsabile: Vittorio Bocchini

Partecipanti: Domenico Franco Merlo, Vincenzo Fontana

Durata: 2006-2008

Parole chiave: tumori animali; ambiente; eziologia; sistemi sentinella animali

Altri Enti coinvolti: Istituto Zooprofilattico Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Sezione di Genova (C. Pellegrino)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Background

Gli animali domestici e selvatici sono esposti come l'uomo ai contaminanti e come questo risentono dei possibili effetti acuti e cronici conseguenti a tali esposizioni. Le popolazioni animali esposte a contaminanti nell'ambiente sono definiti "sistemi sentinella animali"(SSA). Gli animali possono essere utilizzati per monitorare ogni tipo di ambiente garantendo un'osservazione reale e non artificialmente ricostruita in laboratorio. Da tempo gli animali domestici e da compagnia sono utilizzati come sentinelle biologiche per la stima di esposizioni umane soprattutto in caso di esposizione in ambienti complessi (in casa, nel posto di lavoro) nei quali risulta difficile procedere a una stima dell'esposizione con le procedure convenzionali. Gli animali che condividono gli stessi ambienti dell'uomo si comportano di fatto come indicatori e il sangue, i tessuti, i secreti o gli escreti possono essere analizzati e fornire indicazioni o misure di particolari esposizioni pur tenendo in considerazione il fatto che - sebbene gli animali da compagnia condividano lo stesso ambiente dei loro proprietari e possano essere esposti con la stessa modalità - le loro esposizioni non sono identiche a quelle dell'uomo. Gli animali di solito hanno infatti un maggiore contatto con il suolo, la polvere di casa e le superfici calpestabili; inoltre sono più facilitati nell'ingerire e inalare i contaminanti per la loro peculiare modalità di pulirsi e conoscere l'ambiente circostante attraverso l'olfatto. L'utilizzo di animali sentinella ed il nascere di sistemi di rilevamento sino dagli anni 60' ha portato come risultato importanti studi:

Consuntivo progetti RC 2006-2008

- di epidemiologia descrittiva: ad es. Hayes, nel 1981 ha messo in luce aumento della frequenza di tumore della vescica fra i cani trattati presso una clinica universitaria veterinaria di una contea caratterizzata da un'intensa attività industriale. La mortalità per tumore della vescica nella popolazione bianca della stessa contea mostrava un quadro simile, che suggeriva una certa correlazione con l'attività industriale. La sovrapposizione dei due quadri permetteva di indirizzare gli studi epidemiologici sulle esposizioni ambientali e non solo su quelle occupazionali.

- di epidemiologia analitica correlati alla salute umana: ad es. lo studio di Glickman sull'asbesto e sulla correlazione tra insetticidi, tumori della vescica nei cani ed esposizione occupazionale a prodotti antiparassitari; lo studio di Hayes sulla correlazione tra erbicidi e linfoma del cane; lo studio di Reif sui campi magnetici; lo studio di Thomas sulla piombinemia in cani e nei loro proprietari, per finire al rilevamento di tumori alle cavità nasali in tutti i cani da soccorso utilizzati nel crollo delle Torri Gemelle a New York.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

La linea di ricerca è il proseguimento di una ricerca finanziata dal Ministero per la Salute che partendo dal Registro Tumori Animali di Genova, si proponeva di: a) implementare la rete di rilevamento nazionale dei tumori animali estendendo la copertura alle Regioni Lazio e Toscana; b) definire con i patologi gli aspetti fondamentali di codificazione dei tumori animali e stabilire le modalità di archiviazione dei dati. Nell'ambito del progetto, le Unità Operative dell'Istituto Zooprofilattico di Genova e dell'IST erano responsabili della valutazione della completezza dei numeratori (casi afferenti al Registro Tumori Animali di Genova, RTAG) e dei denominatori epidemiologici, della loro validità e dello stato di aggiornamento.

Il progetto è quindi proseguito con i seguenti obiettivi:

- valutazione dei dati raccolti nel Registro Tumori Animali di Genova concentrandosi sulla distribuzione di frequenza dei casi di cancro e patologie tumorali benigne nelle specifiche razze canine e feline e, relativamente alla sola popolazione canina, al calcolo dei tassi di incidenza di cancro razza-sesso e età specifici

- confronto dei dati dell'RTAG inerenti alla Provincia di Genova con quelli stimati dal Registro Tumori della Provincia di Genova allo scopo di rilevare similitudini e/o differenze tra l'occorrenza di specifiche forme di cancro nei cani e nell'uomo che potrebbero sostenere il ruolo di fattori ambientali ed individuali nell'insorgenza del cancro. Nello specifico, per rendere possibile il confronto, sono state codificate secondo la classificazione internazionale delle malattie e cause di morte (ICD9 e 10) e secondo la classificazione internazionale ICD-O tutte le biopsie raccolte nel periodo di studio. È stata terminata la codifica delle razze canine, prerequisito per valutare l'incidenza razza-specifica, ed è stata valutata la popolazione canina residente nel Comune di Genova, base del denominatore per il calcolo dei tassi di incidenza.

Beneficiari

È prevedibile la ricaduta per i servizi di prevenzione, le agenzie per la protezione dell'ambiente e le diverse strutture sanitarie territoriali. L'uso di SSA potrebbe, pur considerando le differenze tra uomo ed animali, segnalare contaminanti ambientali, monitorare la contaminazione durante le diverse fasi della catena alimentare, servire ad investigare la biodisponibilità dei contaminanti nei molteplici distretti ambientali o facilitare la stima di un rischio derivante da una esposizione in aree oggetto di particolare interesse ambientale. Le esposizioni animali possono garantire una misura indiretta ma ragionevole delle esposizioni umane.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

I dati di incidenza di cancro nelle razze canine, ottenuti dal RTAG per il periodo 1985-2002, sono stati oggetto di specifica pubblicazione (F. Merlo et al, 2008), in coerenza con i presupposti iniziali del progetto. La nascita presso altre strutture veterinarie italiane e nel mondo di nuovi Registri Tumori Animali conferma tutte le potenzialità che potrebbero emergere dall'uso degli animali come "sentinelle biologiche". Emergono d'altro canto, ed in maniera conclamata, anche le problematiche inerenti a questo approccio scientifico, di seguito riassunte:

- mancanza di un idoneo sistema di censimento degli animali

- complessità dei dati da raccogliere. Per quanto riguarda gli animali da compagnia, la raccolta dei dati dovrebbe comprendere infatti informazioni ambientali generali e quelle inerenti il proprietario, in termini di residenza, stile di vita e di lavoro, abitudini, hobby, ecc., al fine di valutare il livello di comparabilità dell'animale

- necessità di standardizzazione dei dati e dei protocolli inerenti all'accertamento diagnostico-clinico

- assenza di un sistema coordinato e centralizzato di raccolta dei dati, strutturato ed efficace

- difficoltà enormi nella raccolta dei dati inerenti al follow-up del paziente

- difficoltà di comunicazione e coordinamento tra tutte le parti interessate (proprietari di animali, allevatori, ricercatori, ecc.)

- mancanza infine di un organo centrale a cui segnalare quelle patologie animali che possono costituire degli eventi sentinella.

La logica prosecuzione di questo progetto sarebbe quindi lo sviluppo di un modello organizzativo e procedurale in grado di ovviare alle problematiche emerse in questi anni di lavoro, ma le strategie e le attuali risorse della S.C. Epidemiologia e Biostatistica fanno sì che per il momento il progetto sia sospeso.

Elenco pubblicazioni:

Merlo D.F.-Rossi L.-Pellegriano C.-Ceppi M.-Cardellino U.-Capurro C.- Ratto A.-Sambucco P.-Sestito V.-Tanara G.-Bocchini V.

Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy.

J. Vet. Intern. Med. 22:976/984, 2008

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Esposizione ad inquinanti ambientali ed effetti sulla salute in popolazioni in età pediatrica

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: a - Fattori di rischio esogeni ed endogeni e loro eventuali interazioni

Responsabile: Domenico Franco Merlo

Partecipanti: Vincenzo Fontana, Vittorio Bocchini

Durata: 2006-2008

Parole chiave: genotossicità; eziologia; bambini; suscettibilità; campi elettromagnetici; tumori emolinfopoietici

Altre strutture IST: S.S. Epidemiologia Molecolare (S. Bonassi); S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi)

Altri Enti coinvolti: University of Maastricht (J. Kleinjans); Medical Research Council, University of Leicester, UK (P. Farmer); University of Barcelona (M. Kogevinas); University of Leeds, UK (C. Wild); Università del Piemonte Orientale (C. Magnani); University of Bradford, UK (D. Anderson)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Commissione Europea; American Chemical Council; Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori; ASL 2, Savona; Comune di Genova

Background

La necessità di tutelare il futuro delle popolazioni infantili ha ricevuto un forte interesse da parte della comunità scientifica internazionale e dei governi dei paesi industrializzati (Europa, USA, Canada, Australia). Partendo dal dato di fatto che i bambini non sono semplicemente dei piccoli adulti (children are not little adults), risulta evidente che l'esposizione ad agenti tossici ambientali in età pediatrica (incluse esposizioni in utero) rappresenta un serio rischio per la salute (sia a breve che a lungo termine) in quanto la popolazione infantile (per motivi biologici e stili di vita) costituisce una popolazione particolarmente suscettibile agli insulti ambientali. Tra le esposizioni comunemente studiate vanno ricordate quelle tipicamente associate all'inquinamento atmosferico (incluso il fumo passivo), agli inquinanti presenti negli alimenti ed in particolare i composti chimici policlorurati e policiclici (caratterizzati da proprietà biochimiche specifiche quali la capacità di interagire con macromolecole, quali DNA e proteine e da una elevata persistenza nell'ambiente e dalla possibilità di accumulo in tessuti biologici) ed i campi elettromagnetici a bassa frequenza (ELFEMF) e radiofrequenze. Lo studio dell'associazione tra specifiche esposizioni ambientali e l'insorgenza di patologie croniche nella popolazione pediatrica rappresenta pertanto una priorità per la tutela della salute delle generazioni future e che necessariamente richiede l'acquisizione di evidenze scientifiche sui rischi sanitari allo scopo di implementare politiche ambientali rivolte a ridurre l'esposizione a fattori di rischio dal concepimento all'età adulta.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Attraverso la partecipazione a due studi multicentrici, uno nazionale e l'altro europeo, ci si propone, quali obiettivi principali, di quantificare a) il ruolo dell'esposizione a ELFEMF e l'insorgenza di leucemie, linfomi e neuroblastomi in età pediatrica (SETIL) e, b) il ruolo dell'esposizione in utero a specifici agenti cancerogeni/genotossici sul rischio di sviluppare patologie croniche (neoplasie e disordini immunitari) (NewGeneris). Attraverso la valutazione di fattori di confondimento ambientale (co-esposizioni) e di fattori ereditari potenzialmente associati ad una suscettibilità individuale (polimorfismi genetici) gli studi si propongono, quali obiettivi secondari, di stimare possibili interazioni gene-ambiente ed il loro ruolo sul rischio di insorgenza delle patologie studiate.

Beneficiari

Popolazioni infantili e donne in età fertile, Agenzie per la protezione ambientale, Commissione Europea, Ministero del Welfare.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Nell'ambito del progetto Europeo NEWGENERIS sono stati raggiunti gli obiettivi previsti dal programma di ricerca: monitoraggio dell'arruolamento, raccolta, preparazione e distribuzione dei campioni biologici madri-figli ai laboratori europei deputati all'analisi di specifici marcatori biologici. Sono stati pubblicati e sottoposti per pubblicazione diversi lavori specifici sull'argomento inclusi studi su effetti genotossici in popolazioni pediatriche, sul rischio di tumori secondari in popolazioni sottoposte a trapianto di midollo, articoli sull'etica della ricerca nei bambini e di metodologia della ricerca in epidemiologia molecolare. Sono stati raccolti e distribuiti campioni biologici -come da protocollo- per circa 1000 delle 1250 coppie previste madri-figli. Inoltre all'IST è stato assegnato un budget ulteriore per valutare i livelli di acido folico e vitamina B12 nel plasma e negli eritrociti delle coppie madri-figli arruolate in NewGeneris. Tali determinazioni sono indispensabili per la corretta valutazione dell'effetto dell'esposizione e la frequenza di micronuclei. È stato emendato il protocollo di ricerca ed è stato prodotto un dettagliato piano di analisi statistica dei dati, dati che sono attualmente in via di centralizzazione presso l'Università di Leeds (UK) e saranno trasferiti, terminati i controlli di qualità, presso l'IST per l'analisi statistica finale. Relativamente al progetto SETIL è terminata la valutazione dell'esposizione individuale a ELFEMF e delle esposizioni occupazionali dei genitori dei casi e dei controlli arruolati nello studio. La partecipazione a progetti multicentrici ha portato ad un incarico di coordinamento all'interno del progetto

Consuntivo progetti RC 2006-2008

europeo Henvinet (Health and Environment Network) che ha lo scopo di trasferire le conoscenze scientifiche sul ruolo dell'inquinamento ambientale nell'insorgenza di malattie nella popolazione generale.

Elenco pubblicazioni:

Beccaro M.-Costantini M.-Rossi P.-Miccinesi G.-Grimaldi M.-Bruzzi P.-Isdoc Study Group-Sormani M.-Merlo F.-Morasso G.-Di Leo S.

Actual and preferred place of death of cancer patients. Results from the Italian survey of the dying of cancer (ISDOC).
J. Epidemiol. Community Health 60:412/416, 2006

Marinaccio A.-Scarselli A.-Gorini G.-Chellini E.-Mastrantonio M.-Uccelli R.-Altavista P.-Pirastu R.-Merlo D.F.-Nesti M.
Retrospective mortality cohort study of Italian workers compensated for silicosis.
Occup. Environ. Med. 63:762/765, 2006

Merlo D.F.-Sormani M.-Bruzzi P.
Molecular epidemiology: new rules for new tools?
Mutat. Res. Fund. Mol. M. 600:3/11, 2006

Mielzynska D.-Siwinska E.-Kapka L.-Szyfter K.-Knudsen L.-Merlo D.F.
The influence of environmental exposure to complex mixtures including PAHs and lead on genotoxic effects in children living in Upper Silesia, Poland.
Mutagenesis 21:295/304, 2006

Neri M.-Bonassi S.-Knudsen L.-Sram R.-Holland N.-Ugolini D.-Merlo D.F.
Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. I. Overview and critical issues.
Mutat. Res. Rev. Mutat. 612:1/13, 2006

Neri M.-Ugolini D.-Bonassi S.-Fucic A.-Holland N.-Knudsen L.-Sram R.-Ceppi M.-Bocchini V.-Merlo D.F.
Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. II. Results of a comprehensive literature search and meta analysis.
Mutat. Res. Rev. Mutat. 612:14/39, 2006

Pedersen M.-Vinzents P.-Petersen J.-Kleinjans J.-Plas G.-Kirsch M.-Dostal M.-Rossner P.-Beskid O.-Sram R.-Merlo D.F.-Knudsen L.
Cytogenetic effects in children and mothers exposed to air pollution assessed by the frequency of micronuclei and fluorescence in situ hybridization (FISH): a family pilot study in the Czech Republic.
Mutat. Res. Gen. Tox. En. 608:112/120, 2006

Ugolini D.-Neri M.-Knudsen L.-Bonassi S.-Merlo D.F.
Searching PubMed for molecular epidemiology studies: the case of chromosome aberrations.
Environ. Mol. Mutagen. 47:227/229, 2006

Wyatt N.-Kelly C.-Fontana V.-Merlo D.F.-Whitelaw D.-Anderson D.
The responses of lymphocytes from Asian and Caucasian diabetic patients and non diabetics to hydrogen peroxide and sodium nitrite in the Comet assay.
Mutat. Res. Gen. Tox. En. 609:154/164, 2006

Beccaro M.-Costantini M.-Merlo D.F.-Isdoc Study Group-Bruzzi P.-Morasso G.-Di Leo S.
Inequity in the provision of and access to palliative care for cancer patients. Results from the Italian survey of the dying of cancer (ISDOC).
BMC Public Health 7:66;1/66;13, 2007

Chini F.-Giorgi P.-Marinacci C.-Baiocchi D.-De Giacomi G.-Borgia P.-Grimaldi M.-Isdoc Working Group-Costantini M.-Beccaro M.- Bruzzi P.-Merlo F.-Morasso G.-Di Leo S.
Indicatori di stato socio economico e profili familiari: problemi metodologici nello studio dell'impatto sulle famiglie della fase terminale della malattia oncologica.
Epidemiol. Prev. 31:46/55, 2007

Cohen A.-Rovelli A.-Merlo D.F.-Van Lint M.-Lanino E.-Bresters D.-Ceppi M.-Bocchini V.-Tichelli A.-Socie' G.
Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation: an EBMT late effects working party study.
J. Clin. Oncol. 25:2449/2454, 2007

Giorgi Rossi P.-Beccaro M.-Miccinesi G.-Borgia P.-Costantini M.-Chini F.-Baiocchi D.-De Giacomi G.-Grimaldi M.-Montella M.-Isdoc Working Group-Bruzzi P.-Merlo F.-Morasso G.-Di Leo S.
Dying of cancer in Italy: impact on family and caregiver. The Italian Survey of Dying of Cancer.
J. Epidemiol. Community Health 61:547/554, 2007

Merlo D.F.-Ceppi M.-Stagi E.-Bocchini V.-Sram R.-Rossner P.
Baseline chromosome aberrations in children.
Toxicol. Lett. 172:60/67, 2007

Merlo D.F.-Knudsen L.-Matusiewicz K.-Niebroj L.-Vahakangas K.
Ethics in studies on children and environmental health.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

J. Med. Ethics 33:408/413, 2007

Pedersen M.-Merlo D.F.-Knudsen L.
Ethical issues related to biomonitoring studies on children.
Int. J. Hyg. Environ. Health 210:479/482, 2007

Beccaro M.-Di Leo S.-Morasso G.-Costantini M. on behalf of the ISDOC Study Group:
Psychological distress during the last three months of life of Italian cancer patients. Results from the Italian Survey of the Dying of Cancer (ISDOC).
Minerva Psichiatr. 49:1-8, 2008

Fucic A.-Brunborg G.-Lasan R.-Jezek D.-Knudsen L.-Merlo D.F.
Genomic damage in children accidentally exposed to ionizing radiation: a review of the literature.
Mutat. Res. Rev. Mutat. 658:111/123, 2008

Fucic A.-Merlo D.F.-Ceppi M.-Lucas J.
Spontaneous abortions in female populations occupationally exposed to ionizing radiation.
Int. Arch. Occup. Environ. Health 81:873/879, 2008

Garte S.-Taioli E.-Popov T.-Bolognesi C.-Farmer P.-Merlo F.
Genetic susceptibility to benzene toxicity in humans.
J. Toxicol. Environ. Health A 71:1482/1489, 2008

Knudsen L.-Merlo D.F.-Larsen A.
Workshop on ethics and communication in Copenhagen 11/13.3.2007.
Environ. Health 7(Suppl 1):S1;1/S1;4, 2008

Merlo D.F.-Beccaro M.-Costantini M.-Italian Survey Dying Cancer Study Group-Bruzzi P.-Morasso G.-Di Leo S.
An unconventional cancer treatment lacking clinical efficacy remains available to Italian cancer patients.
Tumori 94:830/832, 2008

Merlo DF.-Kleinjans J.
NewGeneris: a European study on prenatal exposure to genotoxic/immunotoxic agents and the risks of childhood cancer and immune disorders.
Arch Dis Child, 93 (Suppl II) : A235-A238, 2008

Merlo D.F.-Vahakangas K.-Knudsen L.
Scientific integrity: critical issues in environmental health research.
Environ. Health 7(Suppl 1):S9;1/S9;8, 2008

Merlo D.F.-Rossi L.-Pellegrino C.-Ceppi M.-Cardellino U.-Capurro C.- Ratto A.-Sambucco P.-Sestito V.-Tanara G.-Bocchini V.
Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy.
J. Vet. Intern. Med. 22:976/984, 2008

Morasso G.-Costantini M.-Di Leo S.-Roma S.-Miccinesi G.-Merlo D.F.- Beccaro M.
End of life care in Italy: personal experience of family caregivers. A content analysis of open questions from the Italian Survey of the Dying of Cancer (ISDOC).
Psychooncology 17:1073/1080, 2008

Moretti S.-Van Leeuwen D.-Gmuender H.-Bonassi S.-Van Delft J.- Kleinjans J.-Patrone F.-Merlo D.F.
Combining Shapley value and statistics to the analysis of gene expression data in children exposed to air pollution.
BMC Bioinformatics 9:361;1/361/21, 2008

Merlo DF.-Wild CP.-Kyrtopoulos S.-Kogevinas M.-Kleinjans J. and the NewGeneris Consortium. Editorial
NewGeneris: a European study on maternal diet during pregnancy and child health.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, in press

Costantini M.-Ripamonti C.-Beccaro M.-Montella M.-Borgia P.-Casella C.-Miccinesi G. and the ISDOC Study Group:
Prevalence, distress, management and relief of pain during the last three months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey.
JCO, submitted

Valutazione dei possibili fattori di rischio oncogeno in relazione ad esposizioni ambientali, professionali e stili di vita
--

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: a - Fattori di rischio esogeni ed endogeni e loro eventuali interazioni

Responsabile: Emanuele Stagnaro

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Partecipanti: Domenico Franco Merlo, Vincenzo Fontana

Durata: 2006-2008

Parole chiave: linfoma; leucemia; mieloma; sistema nervoso centrale (SNC); benzene; silice; eziologia

Altre strutture IST: S.S. Chimica Ambientale (F. Valerio); S.S. Epidemiologia Descrittiva: Registro Tumori (M. Vercelli); S.S. Cancerogenesi Ambientale (C. Bolognesi)

Altri Enti coinvolti: CSPO, Istituto Scientifico della Toscana Firenze (A.R. Senori); Unità di Epidemiologia dell'Università di Torino (P. Vineis); Ospedali Liguri, Provincia di Genova (E. Daminelli); Comune di Genova (E. Tortelli); Azienda Sanitaria Locale 2 Savonese (M.P. Briata); Azienda Sanitaria Locale 3 Genovese (C. Culotta); Genetics Research Institute, Milano (S. Garte); University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh PA, USA (E. Taioli); Università degli Studi di Milano (P.A. Bertazzi); National Centre of Hygiene, Sofia, Bulgaria (T. Popov); Medical Research Council, University of Leicester, UK (P. Farmer)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: National Cancer Institute; Commissione Europea; American Chemical Council; Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori; ASL 2, Savona; Comune di Genova

Background

Negli ultimi decenni il rischio per le patologie del sistema emolinfopoietico e in particolare del linfoma non-Hodgkin è rapidamente aumentato tra i residenti dei paesi industrializzati. In Europa l'incidenza media annuale risulta aumentata del 4.8% nei maschi e 3.4% nelle femmine (dati stimati da 8 registri). Molti fattori di rischio sono stati riportati in letteratura con diversi gradi di certezza, quali l'esposizione occupazionale a solventi ed in particolare a benzene, radiazione solare, sostanze chimiche usate in agricoltura, infezioni virali e disordini autoimmuni; comunque, l'eziologia di queste malattie rimane ancora largamente sconosciuta. Ciò giustifica la conduzione di studi mirati all'identificazione di fattori di rischio ed alla comprensione dei meccanismi biologici determinanti nell'eziologia delle citate forme neoplastiche. Molti dei potenziali fattori di rischio associati all'insorgenza di neoplasie del sistema emolinfopoietico sono stati associati anche all'insorgenza delle neoplasie del sistema nervoso centrale.

Inoltre studi epidemiologici sull'incidenza e la mortalità delle neoplasie maggiormente relazionate all'esposizione ambientale e professionale ad inquinanti aerodispersi generati dalla produzione, distribuzione e combustione di prodotti petroliferi, in particolare i composti organici volatili (e.g., benzene), riguardano i residenti di aree liguri (residenti a Multedo, autisti dell'azienda trasporti e vigili urbani di Genova), milanesi (vigili urbani, addetti alla distribuzione dei carburanti) e bulgare (addetti alla raffinazione dei prodotti petroliferi).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo principale del progetto è quello di identificare esposizioni ambientali associate con aumentati rischi delle di incidenza delle patologie studiate. In particolare per quanto riguarda le neoplasie del sistema emolinfopoietico le eventuali relazioni con l'uso di fitofarmaci e solventi, mentre per il Sistema Nervoso Centrale con esposizioni ambientali dovute principalmente a Composti Organici Volatili.

Beneficiari

Il beneficiario di uno studio ambientale di prevenzione primaria è la popolazione, individuando ed eliminando le fonti d'inquinamento delle nostre città, ma anche adottando opportuni accorgimenti di protezione individuale nello svolgere professioni a rischio di esposizione a solventi e fitofarmaci e, per ultimo, contribuendo a modificare stili di vita individuali.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Nell'ambito dello studio sull'inquinamento ambientale ed i possibili effetti sulla salute in aree a forte concentrazione industriale nella città di Genova, sono state prodotte delle mappe di isoconcentrazione di inquinanti atmosferici. In queste aree sono state condotte indagini di mortalità e di incidenza tumorale nelle popolazioni residenti. Inoltre è stata effettuata un'indagine in ambito scolastico mirata ad evidenziare possibili associazioni tra inquinanti atmosferici urbani, in particolare i composti organici volatili, ed alcune esiti sanitari quali il raffreddore, la tosse ed il mal di gola. Nelle aree a maggiore inquinamento atmosferico sono stati osservati tassi più elevati per la mortalità in generale e per il totale dei tumori. Per il cancro al polmone è stata evidenziata una elevata mortalità statisticamente significativa nei soggetti di sesso maschile, e per il tumore del sistema nervoso centrale, anche se riferito ad una piccola casistica, si osserva un rischio almeno doppio tra l'area a maggior inquinamento rispetto a quella con inquinamento più basso in entrambi i sessi. Inoltre quest'ultimo risultato per il sesso femminile è confermato dallo studio sull'incidenza per le patologie tumorali.

A seguito di questo risultato a fine 2007 e nei primi mesi del 2008 è iniziato uno studio caso controllo sulla patologia neoplastica del Sistema Nervoso Centrale che coinvolge circa 500 persone residenti nel ponente genovese. Attualmente si stanno raccogliendo informazioni su esposizioni professionali, abitudini di vita, patologie pregresse, farmaci assunti e familiarità neoplastica con interviste alle persone incluse nell'indagine. Allo stato sono state intervistate 324 persone, 24 hanno rifiutato, 89 non sono state reperite, rimangono da definire 96 persone. La conclusione delle interviste è prevista per i primi mesi del 2009.

Per quanto riguarda le neoplasie del sistema emolinfopoietico si sono continuati ad analizzare i dati dello studio multicentrico italiano che ha visto coinvolti 11 centri per una popolazione interessata di più di 5700 persone con 4550 interviste. Attualmente, oltre ad analisi di tipo eziologico, siamo orientati ad indagare la sopravvivenza per patologia

Consuntivo progetti RC 2006-2008

in relazione a diversi livelli di esposizione a numerosi fattori di rischio riportati per le neoplasie del sistema emolinfopoietico.

Sinteticamente si sono osservate delle associazioni statisticamente significative tra esposizioni professionali ad idrocarburi aromatici e/o clorurati con il NHL mentre per i solventi in generale è risultata più coinvolta la malattia di Hodgkin. Per le leucemie linfatiche croniche si ottengono dei rischi molto elevati per le esposizioni a benzene, xilene e toluene mentre il mieloma multiplo è più associato al solo benzene (Milici L. et al., *Epidemiology*, 2006; Costantini A.S. et al., *Am J Ind Med*, 2008).

Le tinture per capelli permanenti risultano associate con tutte le leucemie (nero in particolare) e con il linfoma follicolare (Milici L. et al., *Arch. Environ. Occup. Health.*, 2006).

L'abitudine ad un uso moderato di alcol è risultata avere un effetto protettivo per il HD (associazione significativa) e per le leucemie con l'esclusione delle leucemia mieloide cronica (associazioni non significative) (Gorini G. et al., *Leuk. Res.*, 2007; Gorini G., et al., *Annal. Oncol.*, 2007).

Infine le prime analisi sulla sopravvivenza indicano che sia l'abitudine al fumo che all'alcol possono influenzare la sopravvivenza delle persone affette da NHL (Battaglioli T. et al., *Ann. Oncol.*, 2007).

Con riferimento alla possibile relazione ambientale con le neoplasie del sistema ematolinfopoietico si sta conducendo uno studio caso-controllo su non-Hodgkin linfoma e leucemie nella provincia di Savona.

La popolazione inclusa nello studio risulta di circa 950 persone ed attualmente si sta concludendo la fase delle interviste (primi mesi del 2009) utilizzando un questionario contenente domande sui principali fattori di rischio per queste patologie neoplastiche. Allo stato sono state intervistate 580 persone, 206 hanno rifiutato, 93 non sono state reperite, rimangono da definire 74 persone.

Elenco pubblicazioni:

Battaglioli T.-Gorini G.-Seniori A.-Crosignani P.-Miligi L.-Nanni O.-Stagnaro E.-Tumino R.-Vineis P.
Cigarette smoking and alcohol consumption as determinants of survival in non Hodgkin's lymphoma: a population based study.
Ann. Oncol. 17:1283/1289, 2006

Miligi L.-Costantini A.S.-Benvenuti A.-Veraldi A.-WILL: Italian Working Group Leukemia Lymphomas (Nanni O.-Ramazzotti V.-Tumino R.-Stagnaro E.-Rodella S.-Fontana A.-Vindigni C.-Vineis P.).
An Overview and Some Results of the Italian Multicenter Case-Control Study on Hematolymphopoietic Malignancies.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1076(1):366-377, 2006

Miligi L.-Seniori A.-Benvenuti A.-Kriebel D.-Bolejack V.-Tumino R.-Ramazzotti V.-Rodella S.-Stagnaro E.-Crosignani P.-Amadori D.-Mirabelli D.-Sommani L.-Belletti I.-Troschel L.-Romeo L.-Miceli G.-Tozzi G.-Mendico I.-Vineis P.
Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas.
Epidemiology 17:552/561, 2006

Miligi L.-Seniori A.-Benvenuti A.-Veraldi A.-Tumino R.-Ramazzotti V.-Vindigni C.-Amadori D.-Fontana A.-Rodella S.-Stagnaro E.-Crosignani P.-Vineis P.
Personal use of hair dyes and hematolymphopoietic malignancies.
Arch. Environ. Occup. Health 60:249/256, 2006

Gorini G.-Stagnaro E.-Fontana V.-Miligi L.-Ramazzotti V.-Amadori D.-Rodella S.-Tumino R.-Crosignani P.-Vindigni C.-Fontana A.-Vineis P.-Seniori A.
Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case control study.
Ann. Oncol. 18:143/148, 2007

Gorini G.-Stagnaro E.-Fontana V.-Miligi L.-Ramazzotti V.-Nanni O.-Rodella S.-Tumino R.-Crosignani P.-Vindigni C.-Fontana A.-Vineis P.-Seniori A.
Alcohol consumption and risk of leukemia: a multicentre case control study.
Leuk. Res. 31:379/386, 2007

Costantini A.S.-Benvenuti A.-Vineis P.-Kriebel D.-Tumino R.-Ramazzotti V.-Rodella S.-Stagnaro E.-Crosignani P.-Amadori D.-Mirabelli D.-Sommani L.-Belletti I.-Troschel L.-Romeo L.-Miceli G.-Tozzi G.A.-Mendico I.-Maltoni S.A.-Miligi L.
Risk of leukemia and multiple myeloma associate with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-Control study.
Am J Ind Med 51:803-11, 2008

Garte S.-Taioli E.-Popov T.-Bolognesi C.-Farmer P.-Merlo F.
Genetic susceptibility to benzene toxicity in humans.
J. Toxicol. Environ. Health A 71:1482/1489, 2008

Biomarcatori per la valutazione del rischio oncogeno e studio della suscettibilità individuale in tumori dell'apparato respiratorio di origine ambientale: un progetto di epidemiologia molecolare

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: b - Biomarcatori biologici e molecolari di esposizione, di danno e di rischio di cancro

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Responsabile: Domenico Franco Merlo

Partecipanti: Rosa Filiberti, Vincenzo Fontana, Donatella Ugolini

Durata: 2006-2008

Parole chiave: mesotelioma pleurico; tumore polmonare; biomarcatori; rischio; suscettibilità; banca biologica

Altre strutture IST: S.S. Epidemiologia Molecolare (S. Bonassi, M. Ceppi, C. Lando); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi, P. Marroni); S.S. Cancerogenesi Ambientale (C. Bolognesi); S.S. Tumori Polmonari (P. Russo); S.C. Oncologia Medica A (F. Grossi); S.S. Banca Biologica e Cell Factory (B. Parodi); S.S. Oncologia Traslazionale Pediatrica (G.P. Tonini); S.C. Clinical Trials e Bioetica (G. Sinaccio)

Altri Enti coinvolti: Pneumologia, Ospedale di La Spezia; Pneumologia, Ospedale di S. Pier d'Arena, Genova; Anatomia Patologica, Ospedale di Alessandria; Laboratorio Epidemiologico, Ospedale Maggiore-IRCCS-Milano; Dipartimento di Scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Background

Le neoplasie pleuro-polmonari costituiscono una delle principali cause di morte per tumore nei paesi occidentali. Il tumore del polmone costituisce un terzo circa di tutti i tumori. Il mesotelioma maligno della pleura è un tumore raro, ma in alcune regioni italiane, come la Liguria e il Piemonte, l'incidenza è relativamente elevata, per motivi di esposizione occupazionale e ambientale e si evidenzia inoltre un trend temporale in continuo aumento. Negli ultimi anni nella letteratura scientifica si è evidenziato un possibile ruolo rilevante dei marcatori biologici di esposizione, danno e suscettibilità nella prevenzione primaria e secondaria delle neoplasie, con particolare riferimento a quelle dell'apparato respiratorio ove gli interventi terapeutici sono, al momento, ancora insoddisfacenti. Un altro aspetto importante è lo studio della suscettibilità genetica, che coinvolge polimorfismi di geni critici per i processi metabolici che sembrano avere un ruolo importante nell'eziologia del mesotelioma maligno della pleura e del tumore polmonare. Nostri risultati hanno evidenziato come il polimorfismo di geni metabolici coinvolti nei processi di ossidazione abbia un ruolo nel modulare la suscettibilità individuale al MM in soggetti con diversi livelli di esposizione all'asbesto.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Allo scopo di disporre di materiale utile per indagini di tipo epidemiologico-molecolare, è stata costituita da alcuni anni una banca di materiale biologico che raccoglie campioni da pazienti con tumori primitivi del polmone, mesotelioma maligno (MM), pazienti con patologie respiratorie benigne e controlli sani, questi ultimi comprendono sia soggetti con pregresse esposizioni a cancerogeni (fumo, esposizioni lavorative), sia soggetti non esposti. Ad ogni persona arruolata nello studio viene somministrato un questionario relativo alle condizioni socio-demografiche, mediche e di stile di vita. E' previsto un follow-up sulla mortalità di tutti i soggetti presenti nella banca biologica.

Obiettivo è studiare marcatori presenti nel siero e/o nel plasma allo scopo di individuare soggetti ad alto rischio per il mesotelioma ed il tumore polmonare.

Ci si prefigge inoltre di approfondire il ruolo della familiarità e della suscettibilità individuale per valutare il rischio di ammalarsi di mesotelioma. In particolare, obiettivi di questa parte dello studio sono: 1) caratterizzare i MM in relazione alla loro eventuale suscettibilità metabolica ed alle differenze nelle capacità di riparare il DNA rispetto a soggetti con tumore polmonare, a pazienti con patologie respiratorie benigne ed alla popolazione generale; 2) valutare le possibili interazioni tra esposizioni ambientali e fattori genetici costitutivi; 3) ottenere informazioni biologiche e cliniche utili per la ricerca di nuovi fattori prognostici molecolari associati alla progressione del MM (es. ruolo della suscettibilità metabolica e della capacità di riparo del DNA nella sopravvivenza), ed alla chemio-resistenza del tumore.

Beneficiari

Clinici; soggetti a rischio di neoplasie respiratorie (fumatori, esposti ad asbesto).

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Per tale scopo si è messo a punto, in collaborazione con l'Università di Pisa, un microarray contenente 247 sequenze polimorfiche di 101 geni suddivisi principalmente in 5 classi principali: 1) geni del metabolismo della fase I; 2) geni del metabolismo della fase II; 3) geni del DNA riparo; 4) geni oncosoppressori, 5) geni correlati alla dipendenza dalla nicotina. Il numero di sequenze polimorfiche considerate è in costante aumento in base al crescere delle conoscenze della letteratura internazionale. I polimorfismi studiati sono definiti da sequenze omologhe ai geni presi in esame ma aventi una singola base mutata. Questa mutazione da origine ai cosiddetti Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) che permettono la identificazione di polimorfismi genetici nella popolazione sana e in quella affetta da patologie. Il DNA da impiegare per gli studi con il microarray è purificato dalle cellule del sangue periferico dei soggetti in esame e recentemente viene anche raccolto dalla saliva di un sottogruppo di soggetti volontari.

Sono state approfondite analisi sul polimorfismo di geni del metabolismo di fase I e II nella popolazione sana ed in pazienti con mesotelioma pleurico.

Nel tumore polmonare, ed in particolare nei NSCLC, sono stati analizzati i marcatori tumorali CEA, CYFRA 21-1 ed NSE. CEA e CYFRA 21-1 sembrano costituire dei validi marcatori di risposta alla terapia in pazienti con NSCLC avanzato. Infatti, una diminuzione del 20% dei marcatori in esame dopo il 2° ciclo di chemioterapia era positivamente associata alla risposta radiologica e costituiva un fattore prognostico indipendente.

Analizzando i valori basali di NSE nel siero di pazienti con NSCLC sottoposti a terapia, è stato osservato un ruolo predittivo, seppur debole, del marcatore, con un'associazione positiva fra valori di NSE maggiori di ≥ 8.6 ng/ml e risposta radiologica. Sulla base di questi dati, l'NSE non sembra avere tuttavia significato prognostico.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Per quanto riguarda il mesotelioma pleurico sono stati studiati in questo periodo alcuni marcatori sierici fra cui l'EGF (fattore di crescita epidermico) ed il suo recettore (EGFR), che costituisce un componente essenziale per la crescita e lo sviluppo delle cellule tumorali. I risultati ottenuti, in fase di elaborazione, suggeriscono che i marcatori, pur essendo presenti in concentrazioni più elevate nel siero dei soggetti con tumore polmonare e nei mesoteliomi rispetto a pazienti con patologie respiratorie benigne, non possono essere utili per una diagnosi differenziale fra mesotelioma e tumore polmonare o patologie benigne.

E' stato studiato inoltre il ruolo della Mesotelina e dell'Osteopontina nella diagnosi e prognosi del mesotelioma e del tumore polmonare, con la conduzione di due studi caso-controllo su un'ampia casistica di pazienti neoplastici, con patologie respiratorie benigne ed un gruppo di controllo sano. Il lavoro è stato effettuato in collaborazione con la Medicina del lavoro dell'Università di Pisa. I risultati emersi dall'analisi dell'Osteopontina non sono stati pubblicati, in quanto i livelli di concentrazione del marcatore non sembrano essere attendibili, probabilmente a causa del decadimento della proteina nei campioni di siero conservato e dei problemi legati all'esecuzione dei tests. I dati sembrerebbero confermare quanto riportato da alcuni articoli per i quali l'Osteopontina è un test difficilmente applicabile nella routine clinica perché troppo legato al tipo di kit utilizzato ed all'operatore.

Risultati interessanti sono emersi per la Mesotelina, a conferma di dati in letteratura su casistiche più piccole, quale possibile indicatore di diagnosi precoce e fattore prognostico negativo nel mesotelioma.

La Mesotelina viene studiata anche nell'ambito della collaborazione con l'UO di Oncologia dell'AO Villa Scassi, l'INAIL e il Dipartimento di Medicina Legale, del Lavoro, Psicologia Medica e Criminologia dell'Università di Genova. Si prevede di approfondire le conoscenze sul ruolo del marcatore come: 1) marcatore precoce di tumore, analizzando il sangue di un campione di circa 3000 soggetti con pregressa esposizione ad asbesto. Al momento sono stati arruolati circa 500 soggetti che sono stati sottoposti a visita clinica, somministrazione di un questionario dettagliato sull'attività lavorativa ed un prelievo per l'analisi della Mesotelina.

2) fattore predittivo di risposta alla terapia e prognostico, con lo studio ed il follow-up di un gruppo di pazienti con mesotelioma sottoposti a chemioterapia. E' in corso l'arruolamento dei pazienti.

Elenco pubblicazioni:

Ardizzoni A.-Cafferata M.-Tiseo M.-Filiberti R.-Marroni P.-Grossi F.-Paganuzzi M.

Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer.

Cancer 107:2842/2849, 2006

Jagadeeswaran R.-Ma P.-Seiwert T.-Jagadeeswaran S.-Zumba O.-Nallasura V.-Ahmed S.-Filiberti R.-Paganuzzi M.-Puntoni R.-Kratzke R.-Gordon G.-Sugarbaker D.-Bueno R.-Janamanchi V.-Bindokas V.-Kindler H.-Salgia R.

Functional analysis of c/Met/hepatocyte growth factor pathway in malignant pleural mesothelioma.

Cancer Res. 66:352/361, 2006

Neri M.-Cesario A.-Granone P.-Dominioni L.-Puntoni R.-D'angelillo R.-Russo P.

Prognostic role of K/Ras mutations in non small cell lung cancer: still an issue for open debate. Letter.

Lung Cancer 53:393/395, 2006

Neri M.-Taioli E.-Filiberti R.-Ivaldi G.-Canessa P.-Verna A.-Marroni P.-Puntoni R.-Hirvonen A.-Garte S.

Metabolic genotypes as modulators of asbestos related pleural malignant mesothelioma risk: a comparison of Finnish and Italian populations.

Int. J. Hyg. Environ. Health 209:393/398, 2006

Raimondi S.-Paracchini V.-Astrup H.-Barros J.-Benhamou S.-Boffetta P.-Cote M.-Dialyna I.-Dolzan V.-Filiberti R.-Garte S.-Hirvonen A.-Husgafvel K.-Imyanitov E.-Kalina I.-Kang D.-Kiyohara C.-Kohno T.-Kremers P.-Lan Q.-London S.-Povey A.-Rannug A.-Reszka E.-Risch A.-Romkes M.-Schneider J.-Seow A.-Shields P.-Sobti R.-Sorensen M.-Spinola M.-Spitz M.-Strange R.-Stucker I.-Sugimura H.-To Figueras J.-Tokudome S.-Yang P.-Yuan J.-Warholm M.-Taioli E.

Meta and pooled analysis of GSTT1 and lung cancer: a HuGE/GSEC review.

Am. J. Epidemiol. 164:1027/1042, 2006

Cristaudo A.-Foddìs R.-Vivaldi A.-Guglielmi G.-Dipalma N.-Filiberti R.-Neri M.-Ceppi M.-Paganuzzi M.-Ivaldi G.-Mencoboni M.-Canessa P.-Ambrosino N.-Chella A.- Mutti L.-Puntoni R.

Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer.

Clin. Cancer Res. 13:5076/5081, 2007

Landi S.-Gemignani F.-Neri M.-Barale R.-Bonassi S.-Bottari F.-Canessa P.-Canzian F.-Ceppi M.-Filiberti R.-Ivaldi G.-Mencoboni M.- Scaruffi P.-Tonini G.P.-Mutti L.-Puntoni R.

Polymorphisms of glutathione/S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma.

Int. J. Cancer 120:2739/2743, 2007

Ugolini D.-Neri M.-Ceppi M.-Cesario A.-Dianzani I.-Filiberti R.-Gemignani F.-Landi S.-Magnani C.-Mutti L.-Puntoni R.-Bonassi S.

Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: the influence of the familial factor.

Mutat. Res. Rev. Mutat. Epub Aug 10, 2007

Betti M.-Neri M.-Ferrante D.-Landi S.-Biava A.-Gemignani F.- Bertolotti M.-Mirabelli D.-Padoan M.-Ugolini D.-Botta M.-Bonassi S.-Magnani C.-Dianzani I.

Pooled analysis of NAT2 genotypes as risk factors for asbestos related malignant mesothelioma.

Int. J. Hyg. Environ. Health Epub Sep 30, 2008

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Neri M.-Ugolini D.-Dianzani I.-Gemignani F.-Landi S.-Cesario A.- Magnani C.-Mutti L.-Puntoni R.-Bonassi S.
Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos associated diseases.
Mutat. Res. Rev. Mutat. 659:126/136, 2008

Tiseo M.-Ardizzoni A.-Cafferata M.-Loprevite M.-Chiaramondia M.-Filiberti R.-Marroni P.-Grossi F.-Paganuzzi M.
Predictive and prognostic significance of neuron specific enolase (NSE) in non small cell lung cancer.
Anticancer Res. 28:507/514, 2008

Lesioni precancerose dell'esofago e della giunzione esofagogastrica: esofago di Barrett. Fattori di rischio individuali ed ambientali

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: e - Valutazione e gestione del rischio individuale di cancro e prevenzione secondaria

Responsabile: Rosa Filiberti

Partecipanti: Domenico Franco Merlo, Vincenzo Fontana

Durata: 2006-2008

Parole chiave: esofago; cardia; lesioni precancerose; adenocarcinomi; fattori di rischio; polimorfismi

Altri Enti coinvolti: studio multicentrico con 10 centri italiani di Gastroenterologia/Endoscopia

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Bracco Italia

Background

L'esofago di Barrett (EB) è una lesione che predispone allo sviluppo dell'adenocarcinoma esofageo (AC). Nell'EB il normale epitelio di tipo squamoso dell'esofago è sostituito da epitelio di tipo colonnare, in seguito al danno causato dal reflusso di acido gastrico e biliare. L'AC su EB insorge attraverso diversi stadi: metaplasia semplice, displasia di basso (LGD) ed alto grado (HGD), AC. Dati basati sulla popolazione hanno dimostrato un notevole aumento nell'incidenza di AC esofageo e della giunzione esofagogastrica (AC-EGJ) nei Paesi Occidentali. La prevalenza dell'EB aumenta con l'età, interessando l'1% della popolazione con età superiore ai 60 anni (Falk, 2002). Il rischio di cancro per i pazienti con EB è di 30-125 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Varia da 1 a 52 e da 1 a 441 pazienti /anno di follow-up, con un rischio annuo di 0.2%-2%. In studi con un lungo periodo di follow-up, il rischio di cancro è di circa di 1/200 pazienti/anno (Shaheen et al., 2000). La progressione neoplastica comprende alterazioni genetiche multiple che determinano una anomala regolazione del ciclo cellulare, dell'attività dei fattori di crescita e dei meccanismi di adesione intercellulare (Morales et al., 2002). A livello fenotipico sono stati descritti l'aumentata espressione e cambiamenti nell'espressione di marker di proliferazione e l'overespressione di oncoproteine (Campomenosi et al., 1996). L'EB è associato anche con una aumentata espressione di diversi fattori di crescita (Walch et al., 2000) e di oncogeni (Geddert et al., 2002). L'overespressione di questi markers può predisporre l'epitelio dell'EB ad una trasformazione maligna in uno stadio precoce. Il ruolo di fattori ereditari nell'eziologia dell'EB è suggerita dal riscontro di famiglie con 2 o più consanguinei con EB, talvolta con AC dell'esofago (Poynton et al., 1996). Familiari sintomatici di soggetti con EB hanno un rischio doppio di sviluppare EB rispetto ad altre persone con reflusso (Romero et al., 2002). I fattori ereditari sembrano pertanto predisporre alla malattia da reflusso e in aggiunta possono predisporre allo sviluppo dell'EB. E' possibile inoltre che lo sviluppo della patologia sia il risultato dell'interazione tra fattori genetici ed ambientali (abitudini individuali, dieta, etc.)

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Sono stati arruolati pazienti con sintomi da reflusso, esofagite, EB e con diagnosi di AC dell'esofago e della giunzione esofagogastrica con o senza EB. Sono stati arruolati e sottoposti ad endoscopia anche familiari di pazienti con Barrett. Scopo dello studio è di individuare ed apportare nuove conoscenze molecolari e genetiche riguardo a queste patologie, per l'identificazione di soggetti con EB a maggiore rischio di sviluppare AC. Saranno effettuati test biologici e genetici su campioni di sangue, succo gastrico e biopsie e saranno analizzati questionari epidemiologici sulle abitudini individuali, l'anamnesi familiare e la familiarità oncologica. Obiettivi dello studio sono: - caratterizzare i pazienti con EB in base ai loro polimorfismi genetici, confrontandoli con pazienti con esofagite; - valutare la prevalenza della sintomatologia da reflusso nei pazienti e nei familiari di primo grado; - valutare se la metaplasia intestinale cardiale è un'entità distinta dalla metaplasia intestinale esofagea e gastrica; -- analizzare il ruolo di alcuni marcatori nel sangue, nel tessuto e nel succo gastrico nell'insorgenza dell'EB e nell'evoluzione della metaplasia di tipo Barrett fino all'AC, per l'identificazione di soggetti a rischio di sviluppare AC dell'esofago, - valutare l'interazione molecolare-ambientale (dieta, abitudini individuali, succo gastrico). Altri obiettivi dello studio sono quelli di valutare i risultati delle terapie endoscopiche e/o chirurgiche in pazienti con displasia di alto grado e/o early cancer e analizzare il ruolo della suscettibilità genetica nella sopravvivenza dei pazienti con AC, per la ricerca di fattori prognostici molecolari associati alla progressione da EB.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Beneficiari

Clinici, pazienti con malattia da reflusso o Barrett, familiari di pazienti con Barrett o adenocarcinoma dell'esofago.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

L'arruolamento dei soggetti è terminato a settembre 2008. Hanno partecipato 12 Centri italiani. Sono stati arruolati 587 pazienti, di cui 210 con esofago di Barrett, 147 familiari (con o senza Barrett) e 230 pazienti con diagnosi di esofagite almeno di grado B secondo la classificazione di Los Angeles. Per la maggior parte dei soggetti sono disponibili questionari di tipo epidemiologico (dieta, consumo di alcool, fumo, anamnesi clinica, familiarità oncologica e per esofago di Barrett, presenza di sintomi da reflusso) e campioni biologici (biopsie, sangue e succo gastrico). Al momento, sono stati elaborati una parte dei dati relativi alla familiarità oncologica ed alle abitudini individuali, confrontando i questionari dei pazienti con Barrett e le esofagiti. Sono stati inoltre valutati gli aspetti endoscopici nei familiari dei pazienti con Barrett. Sono stati inviati tre abstracts per la Digestive Disease Week 2009.

Elenco pubblicazioni:

Conio M.-Ponchon T.-Blanchi S.-Filiberti R.
Endoscopic mucosal resection.
Am. J. Gastroenterol. 101:653/663, 2006

De Ceglie A.-Lapertosa G.-Blanchi S.-Di Muzio M.-Picasso M.-Filiberti R.-Scotto F.-Conio M.
Endoscopic mucosal resection of large hyperplastic polyps in 3 patients with Barrett's esophagus.
World J. Gastroenterol. 12:5699/5704, 2006

Picasso M.-Blanchi S.-Filiberti R.-Di Muzio M.-Conio M.
Mucosectomy for high grade dysplasia in Barrett's esophagus.
Minim. Invasive Ther. Allied Technol. 15:325/330, 2006

Conigliaro R.-Battaglia G.-Repici A.-De Pretis G.-Ghezzi L.-Bittinger M.-Messmann H.-Demarquay J.-Togni M.-Blanchi S.- Filiberti R.-Conio M.
Polyflex stents for malignant oesophageal and oesophagogastric stricture: a prospective, multicentric study.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 19:195/203, 2007

Conio M.-Repici A.-Battaglia G.-De Pretis G.-Ghezzi L.-Bittinger M.-Messmann H.-Demarquay J.-Blanchi S.-Togni M.-Conigliaro R.-Filiberti R.
A randomized prospective comparison of self expandable plastic stents and partially covered self expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia.
Am. J. Gastroenterol. 102:2667/2677, 2007