

S.C. Epidemiologia e Biostatistica

Attività di sorveglianza epidemiologica e valutazione biostatistica di dati epidemiologici

Linea di ricerca: 1 - Prevenzione e Cancerogenesi

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

Responsabile scientifico: Vincenzo Fontana

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Emanuele Stagnaro, Domenico Franco Merlo

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

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

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

Altri Enti coinvolti: Servizio di Epidemiologia, ASL 5 La Spezia (R. Baldi); Servizio di Anatomia Patologica, ASL 5 La Spezia (S. Roncella); Sezione di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto G. Gaslini, Genova (R. Haupt)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: ASL5 – 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 (ASL 5 di La Spezia, Ospedale Galliera e Istituto G. Gaslini di Genova, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica di Firenze). La parte più rilevante riguarda il progetto di sorveglianza epidemiologica nella ASL5 di La Spezia che ruota attorno alla raccolta e 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). Particolare interesse è rivolto all'analisi geografico-temporale della mortalità oncologica nella ASL5, e per tumore polmonare nei comuni liguri in relazione ad un indicatore di inquinamento ambientale (indice di biodiversità lichenica).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'attività riguarda l'evidenziazione di aggregati di eventi sanitari avversi e l'individuazione della loro causa. Nel complesso il progetto si iscrive in una logica di miglioramento dei prodotti della ricerca clinica ed epidemiologica attraverso la corretta applicazione delle più appropriate metodologie biostatistiche.

Impatto assistenziale certo o potenziale

La popolazione residente in aree in qualche misura ritenute a rischio ambientale a causa di varie fonti di inquinamento progressivo 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.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Per quanto riguarda l'attività di sorveglianza epidemiologica, continuerà la raccolta dati epidemiologico/sanitari delle aree considerate a più alto rischio ambientale della ASL 5, e contemporaneamente saranno elaborati dati di incidenza oncologica (sistema emolinfopoietico e nervoso centrale) relativi al periodo 2004-2008. Considerando che alcune delle attuali collaborazioni continueranno nel periodo 2009-2011, l'attività di consulenza biostatistica riguarderà principalmente l'analisi della distribuzione di alcuni importanti biomarcatori oncologici (es.: mesotelina, osteopontina, mammoglobina, PSA, PCA3), come indicatori diagnostici e prognostici in alcune importanti neoplasie (ca. mammella, ca. prostata, mesotelioma, ca. polmonare). Infine, sarà ulteriormente considerata la condizione di immunodepressione (episodi febbrili) in pazienti oncologici pediatrici in rapporto al tipo di terapia anti-neoplastica.

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

Linea di ricerca: 1 – Prevenzione e Cancerogenesi

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

Programmazione 2009-2011

Responsabile scientifico: Domenico Franco Merlo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Vincenzo Fontana, Emanuele Stagnaro, Rosa Filiberti, Vittorio Bocchini

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

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

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Epidemiologia Molecolare; S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi, P. Marroni)

Altri Enti coinvolti: University of Maastricht, The Netherlands (J. Kleinjans); University of Leicester, UK (P. Farmer); University of Barcelona, ES (M. Kogevinas); University of Leeds, UK (P. Mc Kinney); Università del Piemonte Orientale, Novara (C. Magnani)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Commissione Europea; Azienda Sanitaria Locale 2 Savonese; Comune di Genova; Regione Liguria

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 concepimenti 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), b) il ruolo dell'esposizione in utero a specifici agenti cancerogeni/genotossici sul rischio di sviluppare patologie croniche (neoplasie e disordini immunitari) (NewGeneris) (Merlo DF et al, 2009). 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.

Impatto assistenziale certo o potenziale

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

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Le attività previste per il triennio 2009-2011 consistono:

- nella identificazione dei casi incidenti di leucemia in età pediatrica e l'analisi dei dati sull'esposizione a campi elettromagnetici (ELFEMF) in aree geografiche Liguri ed alla valutazione del ruolo dell'esposizione a ELFEMF nell'insorgenza della leucemia infantile
- nella prosecuzione delle attività di monitoraggio dello studio europeo NewGeneris: arruolamento, raccolta, preparazione e distribuzione dei campioni biologici madri-figli ai laboratori europei deputati all'analisi di specifici marcatori biologici. Proseguirà la determinazione di vitamina B12 e acido folico nel plasma e negli eritrociti. Sarà avviato il trasferimento alla S.C. Epidemiologia e Biostatistica dei dati centralizzati presso l'University of Leeds al fine di permettere l'analisi ad interim come pianificato
- nel completamento, in ambito al progetto Henvinet dei diagrammi che descrivono le relazioni tra esposizioni ambientali e specifiche forme di cancro, diagrammi che saranno resi accessibili in primis a revisori scientifici qualificati ed in seguito all'utenza generale.

Track record

Merlo D.F.-Wild C.P.-S Kyrtopoulos.-M. Kogevinas.-Kleinjans J.-NewGeneris Consortium.
NewGeneris: a European study on maternal diet during pregnancy and child health.

Programmazione 2009-2011

Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 18(1):5/10, 2009

Lesioni cancerose e precancerose dell'esofago: esofago di Barrett e fattori di rischio individuali ed ambientali

Linea di ricerca: 1 – Prevenzione e Cancerogenesi

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

Responsabile scientifico: Rosa Filiberti

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Vincenzo Fontana

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

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

Altre strutture IST partecipanti:

Altri Enti coinvolti: 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 (Orengo et al, 2006). La prevalenza dell'EB aumenta con l'età, interessando l'1% della popolazione con età superiore ai 60 anni. 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. 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. Sembra che aberrazioni cromosomiche siano responsabili del passaggio da LGD ad HGD e siano presenti nell'EB metaplastico adiacente all'AC esofageo. A livello fenotipico sono stati descritti l'aumentata espressione e cambiamenti nell'espressione di marker di proliferazione e l'overespressione di oncoproteine. L'EB è associato anche con una aumentata espressione di diversi fattori di crescita, di oncogeni come c-fos, c-jun, c-myc o di cicline. L'overespressione di questi markers può predisporre l'epitelio dell'EB ad una trasformazione maligna in uno stadio precoce. Un'analisi comparativa usando cDNA microarrays ha suggerito che il profilo dell'espressione genica globale cambia durante la progressione neoplastica dell'EB ad AC e ha dimostrato la possibilità di poter distinguere tra epitelio squamoso, AC e EB. Fra i geni maggiormente studiati sono la p53, che ha un importante ruolo nella regolazione della crescita cellulare e nell'apoptosi, l'adenomatosi polipoide del colon che si pensa abbia un ruolo in uno stadio molto precoce, prima dei cambiamenti fenotipici delle cellule dell'EB, la p16, la cui inattivazione si verifica precocemente durante la progressione neoplastica, la glutatione S transferasi. 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. Familiari sintomatici di soggetti con EB hanno un rischio doppio di sviluppare EB rispetto ad altre persone con reflusso. I fattori ereditari sembrano pertanto predisporre alla malattia da reflusso e in aggiunta possono predisporre allo sviluppo dell'EB. Questo suggerisce la presenza di fattori di suscettibilità individuale per il cancro dell'esofago e sappiamo che molti geni coinvolti nella carcinogenesi sono polimorfici, con conseguente differenza nel rischio di cancro, ma i meccanismi genetici coinvolti rimangono ancora sconosciuti. Numerosi studi hanno inoltre valutato la prevalenza di MI (metaplasia intestinale), anche a livello cardiale, in soggetti con e senza sintomi da reflusso. La prevalenza di MI a livello della giunzione esofagogastrica in pazienti senza diagnosi endoscopica di EB è compresa tra 6%-25%. Il significato della MI cardiale non è chiaro, in particolare non è noto quale sia il suo potenziale neoplastico. L'infiammazione cronica (cardite) è lo stimolo iniziale alla base dello sviluppo della MI cardiale. Sono stati proposti numerosi fattori di rischio per lo sviluppo della MI cardiale e dell'AC-EGJ. Tra questi, l'infezione da *Helicobacter Pylori*, il reflusso gastroesofageo, l'EB, la presenza di MI a livello delle altre porzioni dello stomaco.

L'avvio di un Registro Nazionale dell'esofago di Barrett risponde all'esigenza di raccogliere in modo prospettico ed uniforme tutti i dati epidemiologici e clinici dei soggetti affetti da questa condizione.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

- Caratterizzare i pazienti con EB in base ai loro polimorfismi genetici, alla capacità di riparare il DNA e ai patterns polimorfici oncosoppressori, confrontandoli con pazienti con esofagite o AC associato o meno ad EB
- 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

Programmazione 2009-2011

- Valutare l'interazione molecolare-ambientale (dieta, abitudini individuali, succo gastrico). Il Registro Nazionale informatizzato consente di raccogliere i dati epidemiologico-clinici dei pazienti affetti da esofago di Barrett. Obiettivi primari sono di valutare:
 - prevalenza e l'incidenza di EB nella popolazione sottoposta ad endoscopia digestiva
 - incidenza di displasia ed adenocarcinoma in questa popolazione
 - la storia naturale di questa condizione; l'influenza della diagnosi precoce nel modificare il decorso clinico di questa condizione.
- Obiettivi secondari sono:
 - migliorare il follow-up endoscopico/bioptico offerto ai pazienti
 - valutare l'efficacia delle terapia medica con IPP nei pazienti con EB senza displasia
 - valutare l'efficacia delle terapie endoscopica e chirurgica nei pazienti con displasia e/o adenocarcinoma superficiale dell'esofago.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Lo studio può fornire informazioni per l'identificazione di soggetti (ed abitudini individuali) a rischio di sviluppare AC dell'esofago e per il trattamento di pazienti con EB con o senza displasia.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Negli anni scorsi sono stati arruolati circa 580 pazienti, di cui 210 con esofago di Barrett, 140 familiari 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, fumo, alcohol, uso di farmaci), dati clinici ed endoscopici e campioni biologici (biopsie, sangue e succo gastrico).

Nel 2009 verrà effettuata l'analisi di alcuni dati epidemiologici (es. familiarità oncologica, abitudini individuali) e clinici. Per quanto riguarda il registro, è stato realizzato un database che sarà distribuito ai centri partecipanti a livello nazionale, dotato di tutti i dispositivi necessari per la sicurezza e la tutela della privacy. Nel database saranno inseriti i dati dei pazienti con diagnosi di esofago di Barrett sia in modo retrospettivo che prospettico. I dati retrospettivi riguarderanno i pazienti già diagnosticati anche in altri centri e che sono inseriti in un regolare programma di sorveglianza. La compilazione della cartella avverrà solo dopo avere ricevuto il consenso scritto del paziente al trattamento dei dati personali. La cartella prevede la compilazione di molteplici campi comprendenti: scheda anagrafica, storia clinica, abitudini voluttuarie, terapie farmacologiche, anamnesi patologica remota per tumori, familiarità per neoplasie, dati endoscopici, referto istologico, descrizione di eventuali trattamenti endoscopici effettuati sulla metaplasia di Barrett, follow-up clinico-endoscopico.

Track record

Orengo M.-Casella C.-Fontana V.-Filliberti 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

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

Linea di ricerca: 1 – Prevenzione e Cancerogenesi

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

Responsabile scientifico: Emanuele Stagnaro

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Domenico Franco Merlo, Vincenzo Fontana

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

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

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

Altri Enti coinvolti: ISPO, Istituto Scientifico della Toscana, Firenze (A.R. Senori); Unità di Epidemiologia, 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); Università degli Studi, Milano (P.A. Bertazzi)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: National Cancer Institute; Commissione Europea; Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori; Azienda Sanitaria Locale 2 Savonese; Comune di Genova

Programmazione 2009-2011

Background

Il rischio per le patologie del sistema emolinfopoietico e in particolare del linfoma non-Hodgkin è rapidamente aumentato negli ultimi decenni nei paesi industrializzati. In Europa l'incidenza media annuale risulta aumentata del 4.8% nei maschi e 3.4% nelle femmine. I fattori di rischio riportati in letteratura, con diverso grado di certezza, includono l'esposizione occupazionale a solventi ed in particolare a benzene, radiazione solare, sostanze chimiche usate in agricoltura, infezioni virali e disordini autoimmuni. 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.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo principale del progetto è quello di identificare esposizioni ambientali associate con aumentati rischi 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, esposizioni ambientali dovute principalmente a Composti Organici Volatili (COV). Ciò avviene attraverso la conduzione di studi epidemiologici atti a stimare l'incidenza e la mortalità per le neoplasie del sistema emolinfopoietico e del sistema nervoso centrale in specifiche aree geografiche ed a valutare l'associazione con l'esposizione ambientale (residenziale) e/o professionale ad inquinanti aerodispersi generati dalla produzione, distribuzione e combustione di prodotti petroliferi, in particolare i composti organici volatili (e.g., benzene). Le popolazioni incluse negli studi sono i residenti di specifiche aree geografiche liguri (Mutedo, Provincia di Savona) e categorie professionali che condividono esposizioni a basse dosi di inquinanti atmosferici (autisti dell'azienda trasporti e vigili urbani di Genova, vigili urbani, addetti alla distribuzione dei carburanti).

Impatto assistenziale certo o potenziale

Il beneficiario di uno studio ambientale di prevenzione primaria è la popolazione generale, individuando ed eliminando le fonti d'inquinamento ambientale, ma anche adottando accorgimenti di protezione individuale nello svolgere professioni a rischio di esposizione ad inquinanti e contribuendo, in generale, a modificare stili di vita individuali.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Le attività previste per il triennio 2009-2011 consistono nel proseguimento della raccolta delle informazioni tramite interviste con apposito questionario per le neoplasie del Sistema Emolinfopoietico in provincia di Savona e per il Sistema Nervoso Centrale nell'area del Ponente della città di Genova. Sono previsti ulteriori approfondimenti attraverso analisi statistiche mirate (analisi di sopravvivenza) per le neoplasie del sistema emolinfopoietico in relazione ai principali fattori di rischio.

Nel primo anno di attività (2009) si prevede di concludere lo studio caso-controllo su leucemie e linfomi non-Hodgkin in provincia di Savona, di terminare l'analisi statistica dei dati raccolti e di procedere alla pubblicazione dei risultati. Per quanto riguarda l'indagine caso-controllo sulle neoplasie del sistema nervoso centrale nell'area del Ponente Genovese si prevede di ultimare la raccolta delle informazioni.

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 - Prevenzione e Cancerogenesi

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

Responsabile scientifico: Donatella Ugolini

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Domenico Franco Merlo, Rosa Filiberti, Cristina Casilli, Franca Ridondelli

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

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

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Epidemiologia Molecolare (M. Ceppi, C. Lando, M. Neri); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi, P. Marroni); S.S. Cancerogenesi Ambientale (C. Bolognesi); S.S. Banca Biologica e Cell Factory (B. Parodi); S.S. Oncologia Traslationale Pediatrica (G.P. Tonini)

Altri Enti coinvolti: Pneumologia, Ospedale S. Bartolomeo di Sarzana, La Spezia (P.A. Canessa); Pneumologia, Ospedale di Sampierdarena, Genova (G.P. Ivaldi, M. Mencoboni); Pneumologia, A.O.U. San Martino, Genova (L. Chessa); Centro Trasfusionale, A.O.U. San Martino, Genova (P. Strada); DISSAL, Università di Genova (A. Izzotti); DOBIG, Università di Genova; Università di Pisa (S. Landi); Università Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara (I. Dianzani); Università di Torino (G. Matullo); IRCCS San Raffaele Pisana, Roma (S. Bonassi); Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA (J. Testa); Brown University, Providence, USA (K. Kelsey); Rush U Med Center, Chicago, USA (V. Levenson); TGen, The Translational Genomics Research Institute, Phoenix, USA (G. Weiss); ILLCO, International Lung Cancer Consortium, Lyon, France

Programmazione 2009-2011

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro; Fondazione Buzzi/Unicem; Università di Genova

Background

Il mesotelioma maligno (MM) della pleura è un raro tumore molto aggressivo associato all'esposizione all'amianto. Solo il 10% delle persone esposte ad alti livelli di amianto sviluppa il MM. Questo comportamento, insieme al riscontro di aggregazione familiare, suggerisce l'esistenza di una predisposizione genetica, ma la rarità del tumore ha finora impedito studi genetici su larga scala. Si ritiene che le fibre di amianto siano cancerogene tramite differenti meccanismi: 1) effetti meccanici, quali l'interferenza con la formazione del fuso mitotico e la segregazione dei cromosomi; 2) la generazione di specie reattive dell'ossigeno o dalla stessa superficie delle fibre a seguito di reazioni che coinvolgono il ferro come catalizzatore o per effetto della fagocitosi frustrata; 3) effetti locali di attivazione di vie di segnalazione intracellulare (effetto promotore). Le conseguenze del danno ossidativo includono rotture del filamento di DNA e modificazioni delle basi. Da alcuni anni ci siamo proposti di valutare il ruolo della suscettibilità genetica nello sviluppo del MM.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

- Implementazione della banca di materiale biologico allo scopo di disporre di materiale utile per indagini di tipo epidemiologico-molecolare. E' stata costituita da alcuni anni la banca di materiale biologico CREST (Cancer Respiratory Tract) 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.
- Predisposizione genetica al mesotelioma pleurico e identificazione di markers genetici: A) SNP in geni in cui può essere ipotizzabile un ruolo nella cancerogenesi da amianto e studi di associazione a livello di tutto il genoma (Genome Wide Association-GWA) utilizzando i microarray Illumina; B) ricerca sui biomarcatori miRNA per differenziare stadi precoci di tumore del polmone vs stadi precoci di mesotelioma vs tessuto sano; C) test del micronucleo).
- Studio sperimentale di valutazione dell'attività preventiva della NAC (N-acetilcisteina) per il danno indotto da asbesto.
- Applicazione di tecniche di knowledge management ed analisi scientometriche per la misurazione dell'impatto della ricerca nel settore.

Impatto assistenziale certo o potenziale

L'identificazione dei fattori di rischio genetici potrà permettere una stima più accurata del rischio di sviluppare MM, fornire informazioni sul meccanismo patogenetico ed individuare soggetti ad alto rischio da sottoporre a controlli di follow-up periodici allo scopo di diagnosticare la malattia in uno stadio precoce.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- La raccolta dei campioni biologici continuerà nel triennio 2009-2011. Si prevede, nel primo anno di reclutare almeno 10 MM, 10 polmoni e 20 controlli. E' previsto inoltre un aggiornamento del questionario ed una analitica riscrittura delle SOP (procedure operative) con normalizzazione della relativa modulistica secondo le normative nazionali e della UE. Verrà effettuato il follow-up dei soggetti reclutati negli ultimi tre anni.

A. E' stato progettato uno studio caso-controllo di associazione con polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in individui provenienti sia da Genova sia da Casale Monferrato. Lo studio si baserà su una popolazione di 250 pazienti e 350 controlli: si tratta di una casistica unica al mondo. Sia casi sia controlli saranno intervistati da un'esperta epidemiologa e la loro esposizione all'amianto verrà accuratamente valutata da un igienista industriale. Lo studio comprenderà una strategia mirata all'analisi di SNP in geni in cui possa essere ipotizzabile un ruolo nella cancerogenesi da amianto (geni coinvolti nel DNA repair, nel controllo dello stato redox della cellula, nell'infiammazione). Verrà valutato singolarmente il genotipo composto di ciascun individuo e verrà effettuata la validazione su tre casistiche di controlli differenti. La verifica del ruolo della variante includerà l'analisi di altri SNP della stessa regione/gene per accertare se siano associati alla malattia in maniera più significativa rispetto al primo (tramite HapMap, la mappa delle regioni in linkage disequilibrium del genoma <http://www.hapmap.org/>). Parallelamente, verrà sottoposta ad analisi di sequenza il gene in esame in un numero adeguato di pazienti e controlli omozigoti per la variante associata alla malattia alla ricerca di un'altra mutazione ad essa associata. Infine, occorrerà dimostrare con test funzionali di biologia molecolare che la funzione della proteina sia modificata in presenza della variante. Per definire contemporaneamente tutti i fattori genetici che predispongono al MM abbiamo deciso di effettuare anche uno studio di associazione a livello di tutto il genoma (Genome Wide Association: GWA) utilizzando i microarray Illumina (HumanCNV370vs3 BeadChip, Illumina, San Diego). L'array interroga più di 370.000 SNP e richiede 750ng di DNA genomico per ciascun soggetto. L'attività di validazione e le analisi statistiche verranno effettuate negli anni successivi a completamento delle ibridazioni sull'intero pannello di pazienti.

B. La collaborazione con TGen (The Translational Genomics Research Institute, Phoenix, USA) si prefigge di identificare l'espressione di micro RNA nel siero e/o nel plasma per identificare biomarcatori da utilizzare come screening nelle fasi precoci del tumore del polmone non a piccole cellule tramite un metodo di estrazione dal plasma e/o dal siero proprietario e scientificamente dimostrato. Il primo anno sarà dedicato alla conduzione di prove di validazione.

- C. Verrà valutata la sensibilità e la predittività del test del micronucleo nel monitoraggio di pazienti con mesotelioma pleurico e loro familiari comparati a soggetti sani ed a soggetti con affezioni polmonari benigne, esposti o no ad asbesto ai fini di rilevare la suscettibilità individuale per questa neoplasia in associazione o no all'esposizione

Programmazione 2009-2011

professionale pregressa ad asbesto. La componente sperimentale consiste nella valutazione della differente attività genotossica indotta da diversi agenti ossidanti, per trattamento in vitro dei linfociti di sangue periferico su un gruppo di soggetti esposti con pregressa esposizione ad asbesto ed un analogo gruppo di controllo e nella determinazione dell'attività protettiva della NAC per i differenti tipi di trattamento nei due gruppi. L'attività genotossica sarà determinata con un test di danno al DNA, il comet assay, con opportune modifiche per la valutazione del danno ossidativo. Il danno cromosomico sarà valutato con il test del micronucleo. I polimorfismi genetici relativi alla capacità metabolica e di riparazione del danno al DNA saranno altresì determinati nei diversi soggetti. Le variazioni dell'espressione genica nei diversi soggetti per i diversi tipi di trattamento verranno successivamente determinate per definire la potenzialità protettiva ed il meccanismo della NAC. Nel primo anno verrà raccolto il sangue periferico da 10 soggetti esposti ad asbesto e da 10 controlli sani tutti non fumatori. Verranno preparate le colture e verranno trattate con gli agenti selezionati ed alle dosi stabilite sulla base di precedenti esperimenti in presenza ed assenza di NAC. I campioni relativi ai differenti punti sperimentali verranno processati per la determinazione della frequenza di micronuclei (totale 228 vetrini) e per la valutazione del danno al DNA con il comet assay in presenza ed assenza di enzimi per il danno ossidativo (totale 672 vetrini). I campioni verranno anche preparati e conservati per la determinazione dell'espressione genica e dei polimorfismi genetici.

- Verranno effettuate analisi sul trend della ricerca nei settori di interesse, studiate metodologie per il knowledge management e nella formazione.

Track record

Ugolini D.-Neri M.-Canessa P.A.-Casilli C.-Catrambone G.-Ivaldi G.P.-Lando C.-Marroni P.-Paganuzzi M.-Parodi B.-Visconti P.-Puntoni R.-Bonassi S.

The CREST biorepository: a tool for molecular epidemiology and translational studies on malignant mesothelioma, lung cancer and other respiratory tract diseases

Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 17:3013/3019, 2008

Marcatori di rischio e clinici nel mesotelioma pleurico

Linea di ricerca: 1 – Prevenzione e Cancerogenesi

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

Responsabile scientifico: Rosa Filiberti

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Donatella Ugolini, Vittorio Bocchini, Domenico Franco Merlo

Anno di inizio: 2008

Durata: 36 mesi

Parole chiave: mesotelioma pleurico; biomarcatori; rischio; asbesto; diagnosi; terapia

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi, P. Marroni)

Altri Enti coinvolti: Servizi di Pneumologia e Oncologia, A.O. Villa Scassi, Genova; INAIL; Dipartimento di Medicina Legale, del Lavoro, Psicologia Medica e Criminologia, Università di Genova

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: INAIL; Fondazione CARIGE

Background

L'incidenza del mesotelioma della pleura (MM) è aumentata drasticamente negli ultimi decenni per una passata esposizione all'asbesto. Il MM è un tumore estremamente aggressivo e con una forte resistenza alla chemio e radioterapia. La sopravvivenza mediana dei pts con MM è di circa 13 mesi. Il tasso di risposta alla terapia è molto basso, variando dallo 0% al 21% e sarebbe auspicabile poter evidenziare fra i pazienti eligibili per la terapia quelli che possono trarne beneficio e/o quelli in cui la terapia deve essere cessata dato la bassa possibilità di sopravvivenza e di osservare una risposta obiettiva.

La determinazione serica della mesotelina (proteina tessutale overespressa in varie neoplasie come il MM, il carcinoma ovarico e il carcinoma del pancreas) e dei suoi derivati (SMRP-Serum mesothelin related proteins) sembra essere un marcatore di rischio per MM negli esposti all'amianto e si è dimostrata utile nella diagnosi del MM. Uno studio condotto su 107 pazienti con MM, 130 con patologie respiratorie benigne e 262 controlli, ha mostrato che la migliore efficacia diagnostica dell'SMRP si ottiene con un cut-off di 1.00 nM, con una sensibilità del 68% ed una specificità dell'80%. Con questo cut-off, la probabilità di un falso negativo era del 28% e la probabilità di un falso positivo era del 20%. Il valore predittivo positivo era 0.35%, mentre il valore predittivo negativo era del 99%. I risultati dello studio suggerivano inoltre che valori elevati di SMRP (>2.4 nM) possono fornire un ulteriore strumento per la diagnosi di MM nei casi in cui, secondo l'esperienza clinica, l'opportunità di una toracoscopia sia dubbia. Infatti, fra i 392 controlli, nessuno presentava livelli di SMRP più alti di 2.4 nM. Un'analisi multivariata sulla sopravvivenza indicava inoltre che la

Programmazione 2009-2011

concentrazione dell'SMRP costituisce un fattore prognostico negativo in pazienti con MM (Cristaudo et al, 2007; Foddìs et al, 2007; Simonini et al, 2007).

Pochi studi esistono sulla correlazione fra intensità di esposizione all'asbesto e livelli di mesotelina. Valori più elevati del marcatore sono stati trovati in soggetti con forte esposizione ed è stata osservata una correlazione fra concentrazione ematica di mesotelina e la concentrazione cumulativa di fibre inalate.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto si propone di valutare il ruolo della mesotelina come marcatore di rischio in soggetti con pregressa esposizione ad asbesto e, nell'ambito clinico, come marcatore diagnostico, di prognosi e predittivo di risposta alla terapia.

- Mesotelina ed esposti ad asbesto: lo studio rientra nell'ambito di una collaborazione con la Struttura di Oncologia dell'A.O. Villa Scassi, l'INAIL e il Dipartimento di Medicina Legale, del Lavoro, Psicologia Medica e Criminologia dell'Università di Genova. Scopo è misurare i livelli ematici di SMRP e valutare il ruolo predittivo del marcatore nel siero di soggetti con pregressa esposizione occupazionale ad amianto, a rischio rispetto allo sviluppo di un tumore pleurico negli anni successivi. Scopi secondari sono quelli di correlare i valori di mesotelina e differenti livelli di esposizione ad asbesto.

- Mesotelina come marcatore diagnostico e predittivo di risposta alla terapia nel mesotelioma pleurico: lo studio ha l'obiettivo di misurare la mesotelina nel liquido pleurico di pazienti con MM e di pazienti con metastasi pleuropolmonari o patologia pleurica benigna con lo scopo di valutare l'utilità clinica della mesotelina nella diagnosi differenziale fra mesotelioma ed altre patologie benigne o maligne. Sarà analizzata inoltre la concentrazione di mesotelina nel siero di pazienti con MM per verificare se livelli elevati di mesotelina o variazioni del marcatore dopo i primi cicli possono costituire un indice prognostico e/o di risposta alla terapia.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Lo studio prospettico su soggetti esposti ad asbesto potrà dare indicazioni sulla possibilità di effettuare un follow-up in soggetti a rischio di sviluppare mesotelioma e con valori di mesotelina elevati, al fine di rilevare l'eventuale insorgenza del tumore in fase precoce. Inoltre l'esistenza di una possibile correlazione fra esposizione quantitativa ad asbesto e livelli di mesotelina può costituire uno strumento per una migliore quantificazione del rischio in medicina del lavoro.

Dal punto di vista clinico, i risultati sulla mesotelina saranno paragonati con la performance di altri marcatori classici come il CYFRA 21-1 o il CEA. Qualora i risultati fossero positivi, l'analisi della mesotelina nel liquido pleurico può essere utilizzata a scopo diagnostico in pazienti in condizioni cliniche scadenti, per cui tecniche diagnostiche più aggressive sono sconsigliate. I dati inerenti l'associazione fra il marcatore e la risposta alla terapia possono essere utili nella selezione dei pazienti eligibili per terapia

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Nello studio prospettico saranno seguiti circa 3000 soggetti, di età compresa tra 55 e 70 anni, a cui viene effettuato un prelievo di sangue per l'analisi basale della mesotelina. I soggetti con valori elevati (>1.5 nM/l), considerati "ad alto rischio", ed un campione random di circa 300 soggetti considerati "a basso rischio" verranno seguiti con visita clinica annua e TAC torace ad acquisizione volumetrica a strato sottile a bassa intensità senza mezzo di contrasto iodato ogni 12 mesi (una all'inizio del progetto, una dopo un anno, una dopo 24 mesi). I rimanenti soggetti verranno valutati anch'essi per un periodo di 24 mesi con sola visita clinica annuale.

L'esposizione ad asbesto sarà determinata tramite un questionario sulla storia lavorativa, calcolando un "indice di esposizione cumulativa". Si prevede nel primo anno di valutare la concentrazione di mesotelina e l'associazione con l'esposizione in circa 1000 soggetti.

La valutazione della correlazione fra mesotelina e risposta a terapia prevede l'arruolamento di circa 100 pazienti con mesotelioma, testati per il marcatore nel siero al baseline e dopo il secondo ciclo di terapia.

Nel primo anno si prevede di effettuare l'analisi sul liquido pleurico di circa 40 pazienti con mesotelioma che verranno confrontati con 40 patologie benigne e 40 tumori metastatici. La performance della mesotelina sarà paragonata con quella del CYFRA 21-1 e del CEA.

Track record

Cristaudo A.-Foddìs R.-Vivaldi A.-Guglielmi G.-Dipalma N.-Filiberti R.-Neri M.-Ceppi M.-Paganuzzi M.-Ivaldi GP.-Mencoboni M.-Canessa PA.-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

Foddìs R.-Vivaldi A.-Filiberti R.-Puntoni R.-Mutti L.-Ambrosino N.-Chella A.-Guglielmi G.-Gattini V.-Buselli R.-Perretta S.-Cristaudo A.
Serum mesothelin dosages in follow-up of previously exposed workers.
G. Ital. Med. Lav. Ergon. 29:342/345, 2007

Simonini S.-Foddìs R.-Filiberti R.-Puntoni R.-Mutti L.-Ambrosino N.-Chella A.-Guglielmi G.-Buselli R.-Iuzzolini M.-Mignani A.-Ottenga F.-Cristaudo A.
Evaluation of a series of serum mesothelin in patients with pleural malignant mesothelioma.
G. Ital. Med. Lav. Ergon. 29:339/342, 2007