

S.C. Epidemiologia, biostatistica e clinical trials

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 emolinfopoiatico. 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 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.

Risultati e prodotti 2009

A causa della riorganizzazione della Struttura Semplice Epidemiologia della ASL 5 e di oggettive difficoltà nella raccolta dei dati di incidenza oncologica (principalmente neoplasie del SELP e del SNC), l'analisi biostatistica dei dati di sorveglianza epidemiologica nella stessa ASL è stata posposta al primo semestre del 2010. Il contributo di analisi biostatistica è stato quindi orientato alla stima degli effetti ematologici precoci imputabili all'esposizione lavorativa a benzene, e alla valutazione dell'impatto sanitario (mortalità oncologica) dell'esposizione a inquinanti ambientali sulla coorte di lavoratori (autisti e meccanici) dei trasporti urbani genovesi. Inoltre, in collaborazione con la Struttura Complessa Oncologia Urologica dell'IST (Dr. Paolo Puppo) è stata valutata la presenza di linfocele in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale in funzione del numero di linfonodi asportati. Parallelamente, sono stati analizzati i livelli di PSA, raccolti all'interno dello studio longitudinale ProstaCheck nel periodo 2006-2008, per stimare e confrontare la variazione trasversale e quella longitudinale nel biomarker prostatico in una popolazione di circa 1200 soggetti sani. Contemporaneamente, è inoltre iniziata una collaborazione con la Struttura Semplice Cancerogenesi ambientale dell'IST (Dr.ssa Claudia Bolognesi), per quanto concerne la valutazione dell'impatto sull'ambiente marino, in termini di alterazioni al DNA (micronuclei) di alcune specie di molluschi filtratori, della fuoriuscita di inquinanti dal relitto della motonave Haven, affondata al largo delle coste genovesi. Infine, sono state portate a termine due indagini sul biomarker oncologico hMAM, in collaborazione con la Struttura Complessa Anatomia Patologica della ASL 5 (Dr. Silvio Roncella): la prima sull'affinità (specificità e sensibilità) tra hMAM e alcune neoplasie; la seconda sulla relazione tra noti fattori prognostici del cancro mammario e i livelli ematici del biomarker.

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

Pubblicazioni

Pesatori A.-Garte S.-Popov T.-Georgieva T.-Panev T.-Bonzini M.- Consonni D.-Carugno M.-Goldstein B.-Taioli E.-Fontana V.-Stagi E.- Bertazzi P.-Merlo D.F.

Early effects of low benzene exposure on blood cell counts in Bulgarian petrochemical workers.
Med. Lav. 100:83/90, 2009

Ferro P.-Franceschini M.C.-Bacigalupo B.-Dessanti P.-Falco E.-Fontana V.-Gianquinto D.-Pistillo M.P.-Fedeli F.-Roncella S.

Detection of circulating tumour cells in breast cancer by hMAM RT-PCR: association with poor prognostic markers
Submitted

Merlo D.F.-Stagi E.-Fontana V.-Consonni D.-Gozza C.-Garrone E.-Bertazzi PA.-Pesatori A.C.

A historical mortality study among bus driver and bus maintenance workers exposed to urban air pollutants in the city of Genoa, Italy.
OEM, in press

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

Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy.
Urology, in press

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

Effect of age, family history of prostate cancer, prostate enlargement and seasonality on PSA levels in an Italian cohort of healthy, 45-65 year old subjects
Submitted

Roncella S.-Ferro P.-Bacigalupo B.-Dessanti P.-Franceschini M.C.-Pratticò L.-Carletti A.M.-Canessa P.A.-Fontana V.-Pistillo M.P.-Fedeli F.

Diagnosis and origin determination of malignant effusions through the use of the breast cancer marker hMAM.
Diagn Mol Pathol, in press

Attività previste e risultati attesi nel 2010

Nel primo semestre del 2010 sarà portata a termine l'analisi geografica dei dati di incidenza oncologica nella ASL 5, al fine di evidenziare la presenza di cluster anomali, imputabili a fonti locali di inquinamento. Contemporaneamente, proseguirà l'analisi dei livelli di PSA raccolti nel quadro dell'indagine longitudinale ProstaCheck nel periodo 2006-2010. Per quanto riguarda la collaborazione con la Struttura Semplice Cancerogenesi Ambientale dell'IST si prevede di incrociare i dati di effetto biologico sui molluschi con quelli chimici forniti dall'ARPAL, dall'IZS di Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta e dall'Università del Piemonte Orientale. La collaborazione con la Struttura Complessa Anatomia Patologica della ASL 5 è destinata ad ampliarsi, in quanto l'IST è stato coinvolto come consulente biostatistico nel progetto "Valutazione clinica della determinazione dell'espressione del gene della mammoglobina e della mesotelina nei versamenti pleurici dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico" (responsabile scientifico Dr. Silvio Roncella) finanziato dalla Regione Liguria.

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

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. Biostatistica (M. Ceppi); S.C. Epidemiologia clinica (P. Bruzzi); S.C. Patologia clinica (P. Marroni, B. Bobbio)

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); Free University of Brussels, BE (M. K. Volders); DKFZ German Cancer Research Centre, DE, K.Hemminki; National Hellenic Research Foundation,GR (S. Kyrtopoulos); Università del Piemonte Orientale, Novara, IT (C. Magnani)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

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 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), 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.

Risultati e prodotti 2009

Sono stati identificati i casi incidenti di leucemia infantile nei soggetti residenti nella Regione Liguria attraverso una collaborazione con l'Associazione Italiana di Oncologia Pediatrica e le popolazioni ad alta probabilità di esposizione a campi elettromagnetici (ELFEMF).

Il monitoraggio dello studio europeo NewGeneris ha permesso di evidenziare il raggiungimento degli obiettivi (arruolamento e raccolta campioni biologici nelle coppie madri-figli) e l'identificazione di specifiche azioni necessarie per rispettare la tempistica relativamente al trasferimento dei dati prodotti dai laboratori europei alla banca dati centralizzata presso l'Università di Leeds, UK e la conseguente analisi statistica finale che sarà effettuata dalla S.C. Epidemiologia, Biostatistica e Clinical Trials.

Presso la Patologia Clinica dell'IST sono state condotte le determinazioni di vitamina B12 e di acido folico in oltre 600 campioni di plasma ed eritrociti provenienti dalle coorti di Creta, Bradford, Copenhagen e Barcellona.

In ambito al progetto europeo Henvinet sono stati completati i diagrammi interattivi che descrivono le relazioni tra esposizioni ambientali e specifiche forme di cancro. I diagrammi sono stati sottoposti alla valutazione di un gruppo di esperti internazionale.

E' stata valutata la prima analisi descrittiva condotta in ambito al progetto multicentrico italiano SETIL.

Pubblicazioni

Casartelli G.-Dorcaratto A.-Ravetti J.L.-Sola S.-Vitali A. Merlo D.F.-Frosina G.
Survival of high grade glioma patients depends on their age at diagnosis.
Cancer Biol Ther. 8(18): 1719-21, 2009

Merlo D.F.-Wild CP.-Kyrtopoulos S.-Kogevinas M.-Kleinjans J.-NewGeneris Consortium
NewGeneris: a European study on maternal diet during pregnancy and child health.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 18(1):5-10, 2009

Pesatori A.C.-Garte S.-Popov T.-Georgieva T.-Pnev T.-Bonzini M.-Consonni D.-Carugno M.-Goldstein B.D.-Taioli E.-Fontana V.-Stagi E.-Bertazzi P.A.-Merlo D.F.
Early effects of low benzene exposure on blood cell counts in Bulgarian petrochemical workers.
Med Lav. 100(2):83-90, 2009

Merlo D.F.-Stagi E.-Fontana V.-Consonni D.-Gozza C.-Garrone E.-Bertazzi P.A.-Pesatori A.C.
A historical mortality study among bus driver and bus maintenance workers exposed to urban air pollutants in the city of Genoa, Italy.
OEM, in press

Attività previste e risultati attesi nel 2010

Le attività previste per il 2010 consistono:

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

- nella valutazione di indicatori di rischio nelle popolazioni in età pediatrica delle aree geografiche identificate sul territorio ligure con probabile esposizione residenziale a campi elettromagnetici (ELFEMF) ed alla successiva valutazione del risk assessment in relazione alla leucemia infantile;
- nella prosecuzione delle attività di monitoraggio dello studio europeo NewGeneris: distribuzione dei campioni biologici madri-figli ai laboratori europei deputati all'analisi di specifici marcatori biologici ed il trasferimento dei dati nella banca dati centralizzata appositamente predisposta presso l'Università di Leeds, UK;
- nella prosecuzione della determinazione di vitamina B12 e acido folico nel plasma e negli eritrociti nei campioni madri-figli inviati alla Patologia clinica dell'IST;
- nel completamento del trasferimento alla S.C. Epidemiologia, biostatistica e clinical trials dei dati centralizzati presso l'Università di Leeds. Su questo database verrà condotta l'analisi statistica finale come descritto nel protocollo;
- nel completamento, in ambito al progetto Henvinet dei diagrammi che descrivono le relazioni tra esposizioni ambientali e specifiche forme di cancro. I diagrammi, valutati da un gruppo di esperti internazionale saranno resi accessibili all'utenza generale nella loro forma finale.

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 Filliberti

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

Altri Enti coinvolti: 10 centri italiani di Gastroenterologia/Endoscopia; Laboratorio di Genetica Medica, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano (S. Penco); Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova (S. De Flora, F. D'Agostini)

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 (Orenge 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 polipoidale 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 glutazione 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

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

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 cardiaca. Sono stati proposti numerosi fattori di rischio per lo sviluppo della MI cardiaca 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 cardiaca è un'entità distinta dalla metaplasia intestinale esofagea e gastrica
- 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/biopsico offerto ai pazienti
- valutare l'efficacia delle terapie mediche 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.

Risultati e prodotti 2009

I dati ottenuti su circa 580 soggetti fra pazienti con esofago di Barrett, familiari e pazienti con diagnosi di esofagite costituiscono un database con informazioni di tipo clinico, endoscopico e con dati epidemiologici relativi a familiarità per patologie dell'esofago e tumori, uso di farmaci, abitudini individuali e dietetiche.

Nel 2009 i gruppi in studio sono stati ampliati inserendo un gruppo di controllo costituito da soggetti sottoposti ad endoscopia per sintomi da reflusso, ma negativi per patologie esofagee.

Sono state effettuate analisi preliminari sui dati clinici ed epidemiologici dei soggetti in studio.

In particolare, sono state analizzate abitudini individuali ed alimentari dei soggetti con Barrett e dei pazienti con esofagite. I familiari di primo grado, sono state valutati in relazione alle caratteristiche endoscopiche ed istologiche e ad alcune abitudini individuali (fumo, alcool), in confronto ai loro probandi.

La familiarità per tumore è stata studiata nei pazienti con Barrett, esofagite e nel gruppo di controllo. Lo studio, inviato per la pubblicazione, non ha evidenziato differenze significative fra i diversi gruppi.

Per quanto riguarda gli studi di tipo biologico, si sta valutando la possibilità di analizzare la concentrazione di nitrati e nitriti nel succo gastrico in un campione dei soggetti in studio.

Presso il Laboratorio di Genetica Medica di Milano sono state analizzate alcune varianti polimorfiche in geni del riparo del DNA e in geni coinvolti in processi di detossificazione in circa 100 soggetti con Barrett o esofagite

Analisi preliminari sono state svolte presso l'Università di Genova nel succo gastrico di un campione di Barrett, familiari ed esofagiti per quanto riguarda test di mutagenesi, apoptosi e micronuclei (questi ultimi con risultati interessanti).

Per quanto concerne il Registro Nazionale Barrett, è iniziato l'invio dei file con i dati relativi ai pazienti visitati nei centri interessati al Registro.

Attività previste e risultati attesi nel 2010

La numerosità dei gruppi in studio sarà ampliata arruolando nuovi pazienti con patologie esofagee, controlli e familiari ed inserendo un gruppo di pazienti con adenocarcinoma dell'esofago.

Si prevede di completare l'analisi ed il confronto dei dati epidemiologici e clinici nei soggetti con patologie esofagee e nei controlli e di approfondire le analisi sulla alimentazione, con una valutazione sia delle abitudini alimentari in generale, che di singoli alimenti.

I test biologici in corso, in particolare i test genetici e sui micronuclei, saranno approfonditi su un campione più grande di soggetti ed i risultati ottenuti saranno analizzati anche in correlazione ad alcune variabili cliniche ed epidemiologiche.

Continuerà la valutazione della possibilità di analizzare il succo gastrico, anche in relazione ai dati sull'alimentazione ed al consumo di farmaci.

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

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

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. Seniori); 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

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 (Multedo, 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.

Risultati e prodotti 2009

In provincia di Savona si sono osservati tassi di mortalità per neoplasie maligne dell'apparato emolinfopoietico più elevati rispetto alla media regionale. Per questo motivo è stato condotto uno studio caso-controllo su leucemie e linfoma non-Hodgkin (NHL) in provincia di Savona. Dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) della Regione Liguria sono stati identificati i casi di leucemie (ICD-IX = 204-208) per il periodo 2002-2005 e di NHL (ICD-IX = 200, 202) per il periodo 2003-2005 residenti nella provincia di Savona. I casi inclusi nello studio sono stati confermati dopo consultazione delle cartelle cliniche presso gli archivi ospedalieri. Sono stati stimati il tasso grezzo di incidenza per 100.000 abitanti, il tasso standardizzato sulla popolazione europea ed i rapporti standardizzati di incidenza per ciascun comune nei confronti della provincia. I controlli rappresentano un campione casuale della popolazione residente nella provincia di Savona, stratificati per sesso ed età ai casi, ed estratti dall'archivio regionale degli assistiti. Per lo studio caso-controllo sono state intervistate il 63% delle persone incluse nello studio (599). L'analisi è stata condotta tramite regressione logistica, sia univariata per ciascuna variabile raccolta, sia multivariata, includendo le variabili significative a livello univariato, le covariate (sesso, età, ecc.) e le variabili di interesse a priori (residenza, attività lavorativa), ottenendo in entrambi i casi gli Odds Ratio ed i relativi limiti di confidenza al 95%. L'analisi dell'incidenza evidenzia tassi di leucemia significativamente aumentati rispetto alla provincia a Cairo Montenotte per gli uomini e a Savona per le donne, mentre per il NHL solo Calice Ligure tra gli uomini presenta un tasso elevato. L'analisi multivariata dello studio caso-controllo ha rilevato un OR significativamente aumentato nei distretti Bormide (OR 2.78, 95% CI 1.17-6.60) e Savonese (OR 2.18, 95% CI 1.10-4.33), nell'ambito Est Savonese (Albisola Marina e Albisola Superiore; OR 10.76, 95% CI 1.99-58.23), e nel comune di Savona (OR 4.80, 95% CI 1.84-12.81) per le leucemie. Nessun aumento significativo per residenza è stato osservato per il NHL. Infine, si osservano OR significativamente aumentati sia per le leucemie sia per i NHL per l'uso di tinture, per la presenza di pregresse malattie dell'emolinfopoietico e osteoarticolari

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

(solo NHL), mentre le malattie esantematiche risultano avere un effetto protettivo. Lo studio evidenzia un ruolo eziologico dell'aspetto residenziale solo per le leucemie, soprattutto legato ad esposizione ad inquinamento di origine industriale e/o veicolare, mentre per il NHL sembrano determinanti di malattia più consistenti la familiarità e le malattie pregresse.

Presentazioni a congressi

Stagnaro E.-Montanaro F.-Santi I.-Casella C.-Puppo A.-Briata M.P.

Indagine caso-controllo su leucemie e linfomi non-Hodgkin in provincia di Savona. Atti 33° convegno AIE Modena 22-24 ottobre 2009.

Attività previste e risultati attesi nel 2010

Le principali attività previste per l'anno 2010 consistono:

- nel controllo delle informazioni raccolte per le neoplasie del Sistema Nervoso Centrale nell'area del Ponente della città di Genova, la loro analisi e la produzione della relazione finale
- nella stesura ed inizio attività di un protocollo di ricerca multicentrico sulla relazione tra l'esposizione ad inquinamento atmosferico e la mortalità ed i ricoveri ospedalieri per patologie acute nelle maggiori città italiane (EPIAIR 2)
- nella valutazione della relazione tra leucemie e campi elettromagnetici prodotti da linee ad alta tensione sul territorio della regione Liguria.

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, Luca Bennati, Georgia Casanova

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

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

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Biostatistica (M. Ceppi, C. Lando); S.C. Patologia clinica (P. Marroni); S.S. Cancerogenesi ambientale (C. Bolognesi); S.S. Banca biologica e cell factory (B. Parodi); S.S. Oncopatologia traslazionale (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

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.

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

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.

Risultati e prodotti 2009

- Raccolta dei campioni biologici: sono stati raccolti 8 MM, 5 polmoni e 21 controlli di popolazione. E' stata aggiornata la modulistica e le procedure operative ed è iniziato il follow-up. Controlli di qualità sul data base sono stati condotti sugli ultimi 5 anni.

a) Studio caso-controllo di associazione con polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in individui provenienti sia da Genova sia da Casale Monferrato. Per quanto riguarda Genova sono stati selezionati 100 casi di mesotelioma e 100 controlli appaiati per sesso, età ed abitudine al fumo ed è stata attuata una attenta valutazione dell'esposizione all'asbesto. Lo studio di associazione a livello di tutto il genoma (Genome Wide Association: GWA) utilizzando i microarray Illumina (HumanCNV370vs3 BeadChip, Illumina, San Diego) è in corso presso l'Università di Novara e Torino. I risultati preliminari sembrano promettenti e sono stati discussi recentemente dal gruppo di lavoro. Altri campioni verranno resi disponibili per studi di validazione.

b) La collaborazione con TGen (The Translational Genomics Research Institute, Phoenix, USA) 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 ha raggiunto i primi risultati preliminari identificando nel siero biomarcatori in grado di differenziare i tumori early stage del polmone dai controlli. Sono stati inviati altri campioni biologici per raggiungere la significatività statistica della sperimentazione.

c) Valutazione della sensibilità e la predittività di alcuni test su biomarcatori nel monitoraggio di pazienti con mesotelioma pleurico e soggetti sani ai fini di rilevare la suscettibilità individuale per questa neoplasia in associazione o no all'esposizione professionale pregressa ad asbesto e valutazione dell'attività protettiva del NAC. E' stato effettuato il reclutamento di casi e controlli e sono state preparate le colture che sono state 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 sono stati processati per la determinazione della frequenza di micronuclei e per la valutazione del danno al DNA con il comet assay in presenza ed assenza di enzimi per il danno ossidativo. I risultati preliminari sono stati discussi dal gruppo di lavoro.

- E' stata effettuata una analisi sul trend della ricerca negli studi di epidemiologia molecolare sul mesotelioma, è stato sviluppato un filtro di ricerca sull'argomento. Questionari durante l'attività formativa sono stati raccolti per la verifica del knowledge management nel comparto clinico e sperimentale.

Pubblicazioni

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. 212:322/329, 2009

Gemignani F.-Neri M.-Bottari F.-Barale R.-Canessa P.A.-Canzian F.-Ceppi M.-Spitaleri I.-Cipollini M.-Ivaldi G.P.-Mencoboni M.-Scaruffi P.-Tonini G.P.-Ugolini D.-Mutti L.-Bonassi S.-Landi S.

Risk of malignant pleural mesothelioma and polymorphisms in genes involved in the genome stability and xenobiotics metabolism.

Mutat. Res. Fund. Mol. M. 671:76/83, 2009

Micheli A.-Di Salvo F.-Lombardo C.-Ciampichini R.-Ugolini D.-Baili P.-Pierotti M.A.

Italian performance in cancer research.

Tumori 95:133/141, 2009

Attività previste e risultati attesi nel 2010

- Raccolta dei campioni biologici: verranno raccolti ulteriori casi di MM, tumori del polmone e controlli di popolazione e completata la modulistica, le procedure operative ed il follow-up.

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

a) Studio caso-controllo di associazione con polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in individui provenienti sia da Genova sia da Casale Monferrato. Verranno raccolti ulteriori casi di mesotelioma (circa 30) e relativi controlli per studi di validazione anche in collaborazione con un gruppo Australiano con il quale si è attivata una collaborazione. Sono previste alcune riunioni per la discussione dei risultati da un punto di vista biologico, considerato che è il primo studio GWAS sul mesotelioma.

b) La collaborazione con TGen (The Translational Genomics Research Institute, Phoenix, USA) 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 verrà completata ed entro il 2010 si ipotizza di avere un draft dei risultati ottenuti.

c) Valutazione della sensibilità e la predittività di alcuni test su biomarcatori nel monitoraggio di pazienti con mesotelioma pleurico e soggetti sani ai fini di rilevare la suscettibilità individuale per questa neoplasia in associazione o no all'esposizione professionale pregressa ad asbesto e valutazione dell'attività protettiva del NAC. Sui campioni verrà effettuata la determinazione dell'espressione genica e dei polimorfismi genetici. I dati provenienti dai vari esperimenti saranno elaborati e valutati.

- I dati dei questionari raccolti durante l'attività formativa verranno elaborati e verranno scritti dei paper su adeguate riviste impattate.

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 (P Marroni)

Altri Enti coinvolti: Servizio di Oncologia, A.O. Villa Scassi, Genova (M. Mencoboni); INAIL (V. Mortara); Dipartimento di Medicina Legale, del Lavoro, Psicologia Medica e Criminologia, Università degli Studi di Genova F. Spigno); Servizio Radiologia, Ospedale Evangelico Internazionale, Genova (P. Caruso)

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 toracosopia 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 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.

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

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

Risultati e prodotti 2009

Al 2009 sono stati arruolati presso il Servizio di Oncologia dell'A.O. di Villa Scassi ed il Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università di Genova circa 1700 soggetti con pregressa esposizione ad asbesto a cui è stato somministrato un questionario sull'esposizione lavorativa ed effettuato un prelievo di sangue per l'analisi della mesotelina.

I valori basali medi di mesotelina in questi soggetti sono di 0.45 nM/L, con un range di 0-4.45 nM/L. Una TAC torace ad acquisizione volumetrica a strato sottile a bassa intensità senza mezzo di contrasto iodato è stata eseguita su circa 200 soggetti scelti fra soggetti con valori elevati del marcatore (>1.5 nM/l) e un campione random di soggetti con valori di mesotelina inferiori a questo cut-off. I risultati della TAC sono stati categorizzati in tre gruppi riconducibili ad un quadro negativo, un quadro positivo da approfondire diagnosticamente ed un quadro non sospetto, ma che può avere una correlazione con l'esposizione all'asbesto. Risultati preliminari sembrerebbero indicare un aumento dei valori di mesotelina nelle due ultime categorie rispetto al dato TAC negativo.

L'esposizione ad asbesto, determinata tramite il questionario, è stata valutata calcolando un "indice di esposizione cumulativa" ed è stata espressa in termini quantitativi in fibre/cm³ - anni.

Per la valutazione della correlazione fra mesotelina e risposta a terapia, è continuato l'arruolamento dei pazienti con mesotelioma, testati per il marcatore nel siero baseline e dopo il secondo ciclo di terapia. Sull'argomento, sono stati inviati dei poster all'AIOM e all'IASLC.

Per quanto riguarda la determinazione della mesotelina nel liquido pleurico come marcatore diagnostico di mesotelioma, sono stati raccolti i liquidi pleurici di circa 140 pazienti con mesotelioma, tumori metastatici o patologie benigne.

Attività previste e risultati attesi nel 2010

Lo studio condotto in collaborazione con l'INAIL prevede un follow-up dei soggetti arruolati con valutazione della mesotelina, visita clinica o visita clinica più TAC. Saranno analizzati i dati relativi alle variazioni dei valori di mesotelina al baseline e al follow-up.

Sarà valutata la correlazione fra mesotelina e referto TAC e fra il marcatore e gli indici di esposizione. Queste due analisi hanno lo scopo di verificare se la mesotelina può essere utile in Medicina Legale come indicatore di esposizione ad asbesto.

Continuerà l'arruolamento per la valutazione della correlazione fra mesotelina e risposta a terapia in pazienti con mesotelioma. Proseguirà l'arruolamento dei soggetti per la valutazione dell'utilizzo della mesotelina come marcatore diagnostico nel liquido pleurico. I risultati ottenuti saranno analizzati in confronto alla performance di CEA e CYFRA 21-1.