

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 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.

Risultati e prodotti 2010

A causa del permanere di alcuni problemi organizzativi della s.s. Epidemiologia della ASL 5 di La Spezia, che hanno prodotto ritardi nella raccolta dei dati di incidenza oncologica (principalmente neoplasie del SELP e del SNC), l'analisi biostatistica degli stessi dati è ancora in corso. Dato che la ASL ha richiesto anche l'analisi dei trend di mortalità oncologica nel periodo 1988-2006, è ragionevole prevedere che il tutto sarà concluso non prima della fine del 2011. E' proseguita la collaborazione con il Dr. Silvio Roncella (s.c. Anatomia Patologica della ASL 5) basata su indagini relative al biomarker oncologico hMAM. In particolare, si è trattato di valutare la performance diagnostica della hMAM nella malattia oncologica e il suo significato prognostico nel cancro mammario. Inoltre, sono stati analizzati in più riprese alcuni endpoint biologici neonatali (addotti all'emoglobina da acrilamide e micronuclei) in rapporto ad esposizioni materne durante la gravidanza, in particolare l'acrilamide, nel quadro dell'indagine europea multicentrica NewGeneris. E' in fase avanzata l'analisi dei dati di monitoraggio biologico sull'inquinamento marino dovuto alla petroliera Haven, affondata al largo delle coste genovesi, raccolti dalla Dr.ssa Claudia Bolognesi (s.s. Cancerogenesi ambientale dell'IST). E' stato infine concluso un lavoro preliminare con la Dr.ssa Maria Pia Pistillo (s.c. Genetica ed epigenetica dei tumori dell'IST) sulla regolazione dell'espressività del gene CTLA-4 nelle cellule dendritiche.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Pubblicazioni

Ferro P.-Franceschini M.-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 patients using human mammaglobin RT/PCR: association with clinical prognostic factors.

Anticancer Res. 30:2377/2382, 2010

Laurent S.-Carrega P.-Saverino D.-Piccioli P.-Camoriano M.- Morabito A.-Dozin B.-Fontana V.-Simone R.-Mortara L.-Mingari M.C.- Ferlazzo G.-Pistillo M.P.

CTLA/4 is expressed by human monocyte derived dendritic cells and regulates their functions.

Hum. Immunol. 71:934/941, 2010

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

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

Occup. Environ. Med. 67:611/619, 2010

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

Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy.

Urology 75:630/635, 2010

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

Diagnosis and origin determination of malignant pleural effusions through the use of the breast cancer marker human mammaglobin.

Diagn. Mol. Pathol. 19(2):92/98, 2010

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

Attività previste e risultati attesi nel 2011

Durante il 2011 sarà portata a termine sia l'analisi geografica dell'incidenza (periodo 2002-2005) e della mortalità (periodo 1988-2006) oncologica nella ASL 5 di La Spezia, sia l'analisi dei dati di monitoraggio biologico dell'inquinamento marino dovuto alla petroliera Haven. La collaborazione col Dott. Silvio Roncella e la Dott.ssa Maria Pia Pistillo sarà ulteriormente consolidata grazie a due nuovi progetti di ricerca di cui il primo ("Nuovi approcci diagnostici, prognostici e terapeutici nel mesotelioma pleurico", responsabile Dott. Roncella) presentato alla Fondazione CARIGE, e il secondo ("Analisi dei polimorfismi genici e dell'isoforma solubile del CTLA-4 come fattori prognostici e predittivi nel melanoma", responsabile Dott.ssa Pistillo) recentemente approvato dal Intergruppo Melanoma Italiano (IMI). Nel secondo semestre del 2010 è stata conclusa la prima parte di un'indagine epidemiologica riguardante la relazione tra familiarità di cancro gastro-esofageo ed incidenza di esofago di Barrett, i cui referenti sono la Dott.ssa Rosangela Filiberti (s.c. Epidemiologia, biostatistica e clinical trials dell'IST) e il Dott. Massimo Conio (s.c. Gastroenterologia della ASL 1 di Imperia). Nel 2011 l'analisi statistica sarà orientata alla stima dell'effetto delle abitudini alimentari sull'insorgenza della stessa patologia. La Dott.ssa Paola Minale (s.c. Allergologia dell'Ospedale San Martino di Genova) ha richiesto la collaborazione statistica per una ricerca epidemiologica (studio basato su questionario SIDRIA) riguardante la relazione tra vari allergeni, il profilo immunologico e l'insorgenza di rinite e asma in scolari delle scuole medie inferiori genovesi. Durante il 2011 si tenterà di concludere almeno la parte che riguarda le esposizioni ambientali. Infine, saranno prodotti i primi risultati scientifici di rilievo dello studio multicentrico europeo NewGeneris.

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)

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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

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 2010

Tutti i dati raccolti per le coppie madri-figli incluse nel progetto europeo NewGeneris sono stati centralizzati presso la s.c. Epidemiologia, biostatistica e clinical trials che ha completato la stesura del piano statistico di analisi per permetterne l'elaborazione statistica. Vista la quantità di dati raccolti, in particolare il numero di biomarcatori determinati, incluso il numero di SNPs valutate, e la necessità di condurre un complesso controllo della qualità dei dati, il progetto ha ottenuto una estensione di 9 mesi. Sono state condotte le prime analisi relative all'esposizione ad acrilamide durante la gravidanza e gli effetti biologici precoci sul feto. I risultati preliminari indicano un possibile danno al DNA del nascituro: in particolare sembrano suggerire l'esistenza di un effetto soglia in relazione al danno citotossico (test del micronucleo) ed una relazione inversa col peso alla nascita quando si utilizzano come indicatore di dose gli addotti all'emoglobina dell'acrilamide o del metabolita glicidamide.

In merito al progetto europeo Henvinet sono stati completati i diagrammi interattivi che descrivono le relazioni tra esposizioni ambientali e specifiche forme di cancro.

E' stata valutata la prima analisi descrittiva condotta nell'ambito dello studio caso-controllo multicentrico italiano SETIL sull'associazione tra esposizioni ambientali e leucemie/linfomi.

Pubblicazioni

Beccaro M.-Caraceni A.-Costantini M.-ISDOC Study Group-Di Leo S.- Bruzzi P.-Merlo D.F.-Morasso G.
End of life care in Italian hospitals: quality of and satisfaction with care from the caregivers' point of view. Results from the Italian Survey of the Dying of Cancer.
J. Pain Symptom Manage. 39(6):1003/1015, 2010

Fucic A.-Gamulin M.-Ferencic Z.-Rokotov D.-Katic J.-Bartonova A.- Lovasic I.-Merlo D.F.
Lung cancer and environmental chemical exposure: a review of our current state of knowledge with reference to the role of hormones and hormone receptors as an increased risk factor for developing lung cancer in man.
Toxicol. Pathol. 38:849/855, 2010

Izzotti A.-Pulliero A.-Puntoni R.-Peluso M.-Filiberti R.-Munnia A.- Assennato G.-Ferri G.-Merlo D.F.
Duration of exposure to environmental carcinogens affects DNA adduct level in human lymphocytes.
Biomarkers 15(7):575/582, 2010

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Leone M.S.-Priano V.-Franceschelli S.-Puggioni V.-Merlo D.F.-Mannucci M.-Santi P.L.

Factors affecting symmetrization of the contralateral breast: a 7 year unilateral postmastectomy breast reconstruction experience.

Aesthetic Plast. Surg. Epub Dec 7, 2010

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

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

Occup. Environ. Med. 67:611/619, 2010

Smolders R.-Bartonova A.-Boogaard P.-Dusinska M.-Koppen G.-Merlo F.-Sram R.-Vineis P.-Schoeters G.

The use of biomarkers for risk assessment: reporting from the INTARESE/ENVIRISK Workshop in Prague.

Int. J. Hyg. Environ. Health 213:395/400, 2010

Holland N.- Fucic A.-Merlo D.F.-Sram R.-Kirsch-Volders M.

Micronuclei in neonates and children: effects of environmental, genetic, demographic and disease variables.

Mutagenesis, in press

Bruzzone M.-Centurioni M.G.-Giglione P.-Gualco M.-Miglietta L.-Cosso M.-Giannelli F.-Cristoforoni P.-Merlo D.F.-Ferrarini M.

Second line treatment with intravenous gemcitabine and oral etoposide in platinum resistant advanced ovarian cancer patients: results of a phase ii study.

Oncology, submitted

Carugno M.-Pesatori A.C.-Dioni L.-Hoxha1 M.-Bollati V.-Byun H.M.-Bonzini M.- Fustinoni S.-

Cocco P.L.-Merlo D.F.- Cipolla M.-Bertazzi P.A.-Baccarelli A.

Changes in Mitochondrial DNA Copy Number in Subjects Exposed to Low-Dose Benzene

J. Natl. Cancer Inst., submitted

Merlo D.F.-Ceppi M.-Filiberti R.-Bocchini V.-Znaor A. -Gamulin M.- Primic-Žakelj M. -Bruzzi P.-Bouchardy P. -Fucic A.-AIRTUM WG

Breast cancer incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis.

J. Natl. Cancer Inst., submitted

Merlo D.F.-Filiberti R.-Kobernus M.-Bartonova A.-Gamulin M.-Ferencic Z.-Dusinska M.-Fucic A.

Cancer risk and the complexity of the interactions between environmental and host factors: HENVINET interactive diagrams as simple tools for exploring and understanding the scientific evidence.

Henviron. Health, submitted

Vande Loock K.-Fthenou E. -Decordier I.-Chalkiadaki G.-Keramarou M.-Plas G.-Kleinjans J.-Chatzi L.-Merlo D.F.-Kogevinas M.-Kirsch-Volders M.

Frequencies of MN in umbilical blood do reflect in utero accumulated exposure to mutagens: the NewGeneris Rhea cohort in Crete.

Environ. Health Perspect., submitted

Attività previste e risultati attesi nel 2011

Le attività previste per il 2011 consistono:

- 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 conduzione delle analisi statistiche dei dati generati in ambito allo studio europeo NewGeneris e nella stesura degli elaborati per la pubblicazione;

- nell'avvio di una ricerca sui possibili effetti sanitari in popolazioni suscettibili (bambini e popolazione anziana) residente in una area geografica della Regione Liguria in relazione all'inquinamento ambientale.

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, Vittorio Bocchini, Domenico Franco Merlo

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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 (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 cardiaco, 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 cardiaca 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/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.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Risultati e prodotti 2010

E' proseguito l'arruolamento di pazienti con esofago di Barrett (n 510), esofagite (n 450) e di soggetti sottoposti ad endoscopia e negativi per patologie esofagee o neoplastiche (n 270). E' stato messo a punto un database comprensivo di tutte le informazioni cliniche ed epidemiologiche raccolte per i singoli soggetti. La quantità di dati raccolti e la complessità dei questionari ha richiesto un tempo superiore all'atteso per ottenere un database attendibile e utile per le elaborazioni.

Le ricerche bibliografiche sull' eziologia dell'Esofago di Barrett hanno permesso di pubblicare una review sul ruolo della dieta nelle patologie dell'esofago.

Pubblicazioni

Conio M.-Blanchi S.-Filiberti R.-De Ceglie A.

Self expanding plastic stent to palliate symptomatic tissue in/overgrowth after self expanding metal stent placement for esophageal cancer.

Dis. Esophagus 23:590/596, 2010

Conio M.-Blanchi S.-Filiberti R.-Ruggeri C.-Fisher D.

Cap assisted endoscopic mucosal resection of large polyps involving the ileocecal valve.

Endoscopy 42:677/680, 2010

Conio M.-Blanchi S.-Repici A.-Ruggeri C.-Fisher D.-Filiberti R.

Cap assisted endoscopic mucosal resection for colorectal polyps.

Dis. Colon Rectum 53(6):919/927, 2010

De Ceglie A.-Fisher D.-Filiberti R.-Blanchi S.-Conio M.

Barrett's esophagus, esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: the role of diet.

Gastroenterol. Clin. Biol. Epub Oct 20, 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

Si prevede di studiare le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche di pazienti con Esofago di Barrett rispetto ai soggetti con esofagite ed al gruppo di controllo. In particolare, saranno analizzate le caratteristiche ed abitudini individuali (peso, fumo, consumo di alcool) e le abitudini alimentari (pattern dietetico, consumo di frutta e vegetali, assunzione di vitamine).

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. Seniori); Unità di Epidemiologia, Università di Torino (P. Vineis); Ospedali Liguri, Provincia di Genova (C. Brescianini); 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); Arpa Piemonte (E. Cadum)

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; Ministero della Salute

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

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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 (Moltedo, 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 2010

Indagine caso-controllo sulle neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) nel ponente genovese.

Dal database del Registro dei Tumori della Regione Liguria sono stati identificati i casi con neoplasia maligna del SNC (ICD9 = 191-192, 237) residenti nel ponente genovese (popolazione circa 120.000 persone) per il periodo 1 gennaio 1997 - 31 dicembre 2006. Un gruppo di controllo è stato scelto casualmente tra la stessa popolazione residente non malata di neoplasie del SNC dall'Archivio Anagrafico degli Assistiti della Regione Liguria, con caratteristiche simili per sesso ed età e con un rapporto di 1 a 3. Le persone intervistate sono state 351, 98 casi e 253 controlli, 43 persone hanno rifiutato e 139 sono risultate irraggiungibili. Le interviste sono state eseguite quasi tutte telefonicamente (95.8%) e 2 intervistati sono risultati residenti ma con domicilio fuori regione. L'analisi multivariata è stata effettuata su 349 persone.

1) Su mappe di isoconcentrazione da COV prodotte dall'IST.

L'analisi per mappe di isoconcentrazione di COV non evidenzia nessuna differenza di OR. Per la distanza residenziale dal punto di maggior concentrazione di COV non si osservano rischi statisticamente significativi con l'insorgenza delle neoplasie maligne del SNC. In particolare per distanze inferiori a 200 metri si osserva un OR di 1.97 (2 casi e 2 controlli), tra metri e 660 200 OR = 1.12, tra 0.66 e 1.32 km (25° percentile) l'OR risulta di 1.39. Un risultato simile si ottiene se si considera la direzione dei venti, <200 metri OR di 2.21 (2 casi e 2 controlli), tra 200 e 660 metri OR = 1.25, tra 0.66 e 1.32 km l'OR risulta di 1.72.

2) Su mappe di isoconcentrazione da COV prodotte dalla provincia di Genova.

Utilizzando il sistema Geographical Information System (GIS) del software MapPoint 2004, si sono localizzate le residenze delle persone incluse nello studio.

I soggetti interessati dalla mappa di isoconcentrazione sono 50, 14 casi e 36 controlli.

Applicando le coordinate di latitudine e longitudine delle residenze alla mappa di isoconcentrazione dei COV è stata calcolata l'esposizione puntuale per ciascuna delle 50 persone coinvolte. Utilizzando i terzili dell'esposizione a COV totali sono state individuate tre aree di inquinamento: >33.51 µg/m³, da 29.63 a 33.51 µg/m³, <di 29.63 µg/m³. L'analisi non evidenzia zone a rischio statisticamente significative.

Considerando le tre aree (decili) più vicine alla maggiore fonte di COV totali osservata e confrontandole con l'area più esterna (superiore a 1.54 km.) si sono ottenuti i seguenti risultati: Area 1.30-1.54 km. OR=2.15 (CI 0.83-2.5.57), 0.6-1.29 km. OR=0.98 (CI 0.35-2.72) e < 0.6 km. OR=1.44 (CI 0.54-3.84)

Presentazioni a congressi

Stagnaro E.-Bennati L.-Fiorenza M.-Casella C.-Puppo A.-Lillini R.-Vercelli M.

Studio caso controllo sulle neoplasie maligne del sistema nervoso centrale (SNC) ed esposizione residenziale a composti organici volatili (COV).

Atti convegno AIRTUM, Sabaudia (LT), 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

Le principali attività previste per l'anno 2011 consistono:

- pubblicazione dei dati dello studio caso controllo sulle neoplasie del sistema emolinfopoietico in provincia di Savona
- revisione dell'analisi dello studio caso controllo sulle neoplasie del Sistema Nervoso Centrale nell'area del Ponente della città di Genova, pianificazione per la pubblicazione
- contributo alla stesura finale del 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). Costruzione dei database ambientale e sanitario
- valutazione della relazione tra leucemie e campi elettromagnetici prodotti da linee ad alta tensione sul territorio della regione Liguria.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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.

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.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Risultati e prodotti 2010

- Campioni biologici raccolti: 20 mesoteliomi, 5 polmoni e 31 controlli di popolazione. Sono stati raccolti i dati epidemiologici e clinici ed è continuato il follow-up.

a) Lo studio caso-controllo di associazione (GWAS) utilizzando i microarray Illumina (HumanCNV370vs3 BeadChip, Illumina, San Diego) ha fornito dati preliminari che mostrano numerose SNPs associate con il mesotelioma ($p=10^{-5}/10^{-7}$). Aggiustate per sesso mostrano un OR di 1.7-2.6. Le SNPs più promettenti sono quelle associate ad un gene oncosoppressore, ad un recettore di un fattore di crescita espresso dalle cellule mesoteliali e ad una proteina che controlla la funzione dei macrofagi.

b) La collaborazione con TGen (The Translational Genomics Research Institute, Phoenix, USA) ha raggiunto i primi risultati identificando nel siero biomarcatori in grado di differenziare i tumori early stage del polmone dai controlli. I dati sono stati pubblicati.

La collaborazione con il Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, Providence, ha permesso, tramite l'analisi dei microarray di scoprire modifiche-chiave nell'espressione del miRNA per l'identificazione di biomarcatori clinicamente rilevanti allo scopo di migliorare la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento del mesotelioma. I dati sono stati pubblicati.

c) Lo studio sulla suscettibilità genetica in esposti ad asbesto e chemio prevenzione ha dimostrato che i lavoratori mantengono un livello di instabilità genetica significativamente più elevato dei controlli, confermando l'associazione di questo pathway con l'esposizione cancerogena. Per valutare l'eventuale presenza di modificazione di effetto dovuta ai polimorfismi genetici più frequenti il confronto fra ex-esposti e controlli è stato stratificato per 20 polimorfismi di geni chiave del metabolismo, della riparazione del DNA e della risposta al danno ossidativo. Infine è stata comparata l'entità del danno da passata esposizione ad asbesto in linfociti precedentemente trattati con NAC. I risultati preliminari mostrano come il pre-trattamento con NAC è in grado di annullare l'effetto della esposizione ad asbesto sia nella formazione di micronuclei che nell'entità del danno al DNA. Sempre sugli stessi campioni sono stati inoltre condotti esperimenti di espressione genica (studio di high-throughput). E' in corso l'analisi statistica dei dati.

- Studi ancillari hanno riguardato analisi sul trend della ricerca negli studi sul mesotelioma ed è stato sviluppato un filtro di ricerca sull'argomento. I questionari sul knowledge management sono stati analizzati ed è in corso la stesura dei relativi paper.

Pubblicazioni

Gee G.-Koestler D.-Christensen B.-Sugarbaker D.-Ugolini D.-Ivaldi G.-Resnick M.-Houseman E.-Kelsey K.-Marsit C.
Downregulated microRNAs in the differential diagnosis of malignant pleural mesothelioma.
Int. J. Cancer Epub Mar 2, 2010

Gee G.-Stanifer M.-Christensen B.-Atwood W.-Ugolini D.-Bonassi St.- Resnick M.-Nelson H.-Marsit C.-Kelsey K.
SV40 associated miRNAs are not detectable in mesotheliomas.
Br. J. Cancer 103:885/888, 2010

Ugolini D.-Neri M.-Casilli C.-Bonassi St.
Development of search filters for retrieval of literature on the molecular epidemiology of cancer.
Mutat. Res. Gen. Tox. En. 701:107/110, 2010
PubMed Abstract

Ugolini D.-Neri M.-Casilli C.-Ceppi M.-Canessa P.-Ivaldi G.- Paganuzzi M.-Bonassi S.
A bibliometric analysis of scientific production in mesothelioma research.
Lung Cancer 70:129/135, 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

- Raccolta dei campioni biologici: verranno raccolti ulteriori casi di MM, tumori del polmone e controlli di popolazione. Continuerà il follow-up per la completezza dei dati.

a) Lo studio caso-controllo di associazione con polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) ha prodotto dati che necessitano di essere replicati per cui saranno raccolti ulteriori casi e controlli sia a Genova che a Casale Monferrato. E' inoltre in corso una collaborazione per la validazione dei dati in pazienti Australiani (Lyle Palmer). Presumibilmente verrà prodotto un primo draft dello studio.

b) La collaborazione con il il consorzio internazionale ILCCO (International Lung Cancer Consortium, <http://ilcco.iarc.fr>) prevede la collaborazione ad alcuni progetti che riguardano: 1. il contributo della storia familiare di cancro al rischio di sviluppare un tumore del polmone; 2. il rischio di tumore del polmone in associazione ad alcune condizioni cliniche (tubercolosi, BPCO, fibrosi polmonare, condizioni allergiche, uso di alcuni farmaci). Un primo prodotto della pooled analysis è previsto nel 2011.

c) Lo studio sulla suscettibilità genetica in esposti ad asbesto e chemio prevenzione prevede il completamento della determinazione dell'espressione genica e dei polimorfismi genetici. I dati provenienti dai vari esperimenti saranno analizzati e valutati. Un primo prodotto della analisi è previsto nel 2011.

- Verranno prodotti altri studi ancillari sulla valutazione della ricerca in vari settori. I questionari sul knowledge management verranno pubblicati su 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

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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; Foddis 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

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Risultati e prodotti 2010

- Mesotelina in esposti ad asbesto: Tutti i 1700 soggetti in studio sono stati seguiti con un follow-up di due anni, con visita clinica, prelievo annuale di sangue per l'analisi della mesotelina. E' stata eseguita una seconda TC per 180 soggetti che erano stati sottoposti a questo esame per valori elevati di mesotelina (>1.5 nmol/l) o come campione random di soggetti con valori inferiori a questo cut-off.

In generale, la concentrazione di mesotelina (media 0.54 ± 0.04 nmol/l, range 0.03-4.45 nmol/l) rientra nei range dei valori riportati in letteratura. Un soggetto arruolato nello studio aveva diagnosi recente di mesotelioma pleurico, con un valore di mesotelina pari a 21 nmol/l, a conferma che il marcatore si alza nel siero di soggetti con mesotelioma. E' stato osservato un aumento dei livelli di mesotelina nei soggetti con patologie pleuriche (ispessimenti, placche pleuriche). Questo dato è stato confermato anche dall'analisi del sottogruppo di soggetti sottoposti a TC. In conformità ai dati in letteratura, la concentrazione di mesotelina è associata anche a fattori individuali quali età, fumo e peso che potrebbero agire da fattori confondenti nella valutazione del marcatore.

L'esposizione ad asbesto è stata valutata calcolando un "indice di esposizione cumulativa" ed è stata espressa in termini quantitativi in fibre/cm³ - anni. E' stata effettuata un'analisi volta a determinare se il marcatore poteva essere utilizzato in medicina del lavoro come indicatore di esposizione ad asbesto. Si è osservato un aumento significativo della mesotelina nei soggetti con più elevata concentrazione di fibre, ma non è stato possibile trovare un cut-off utile da utilizzarsi nel discriminare soggetti a più elevata esposizione. Sull'argomento è stato sottomesso un articolo. Due altri articoli sono in fase di preparazione

- Mesotelina come marcatore diagnostico nel liquido pleurico: è stata terminata la raccolta di campioni di liquido pleurico relativi a pazienti con mesotelioma (n 80), metastasi pleuropolmonari (n 80) e patologia pleurica benigna (n 65).

Presentazioni a convegni

Mencoboni M.-Filiberti R.

Serum Mesothelin Levels in asbestos exposed populations.

The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. Kyoto, 31 agosto – 3 settembre 2010

Marroni P.-Filiberti R.

Serum mesothelin in asbestos exposed workers.

42° Congresso Nazionale della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC). Roma, 5-8 ottobre 2010

Spigno F.-Filiberti R.-Mortara V.-Michelazzi L.

Valutazione della mesotelina in una coorte di lavoratori esposta ad asbesto: correlazione tra marcatore ed esposizione professionale.

VIII Convegno Nazionale di Medicina Legale. Sorrento 13-15 ottobre 2010

Spigno F.-Filiberti R.-Mortara V.-Michelazzi L.

Indagine TAC e mesotelina nel siero di soggetti esposti ad asbesto.

VIII Convegno Nazionale di Medicina Legale. Sorrento 13-15 ottobre 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

- Mesotelina in esposti ad asbesto: Continuerà il 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 a tre anni, in relazione anche al possibile sviluppo di patologie nella popolazione in studio, con particolare riferimento al mesotelioma pleurico e le altre patologie oncologiche.

- Mesotelina come marcatore diagnostico nel liquido pleurico: I campioni di liquido pleurico raccolti saranno analizzati per la concentrazione di mesotelina, CEA e CYFRA 21-1. Sarà valutata l'utilità clinica della mesotelina, associata agli altri marcatori, nella diagnosi differenziale fra mesotelioma ed altre patologie benigne o maligne.