



# Epidemiologia e Prevenzione dei Tumori in Piemonte

**Rapporto  
2018**

[www.cpo.it](http://www.cpo.it)



---

**Centro di riferimento per la prevenzione dei tumori e di supporto all'assistenza e alla ricerca clinica**

Sede: Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Progetto grafico e redazione: Marisa Fiordalise, Paola Ivaldi

Il documento in formato pdf è consultabile sul sito [www.cpo.it](http://www.cpo.it)

Finito di stampare: aprile 2018

---

## Indice

Introduzione ..... pag. 5

### Aree di intervento

- Epidemiologia eziologica ..... pag. 9
- Epidemiologia clinica ..... pag. 13
- Prevenzione primaria ..... pag. 17
- Prevenzione secondaria ..... pag. 23
- Registro tumori ..... pag. 29
- Rete oncologica ..... pag. 33

### Progetti

- Epidemiologia eziologica ..... pag. 43
- Epidemiologia clinica ..... pag. 95
- Prevenzione primaria ..... pag. 129
- Prevenzione secondaria ..... pag. 147
- Registro tumori ..... pag. 215
- Rete oncologica ..... pag. 239

### Pubblicazioni

- Elenco pubblicazioni 2017/18 ..... pag. 249



## Introduzione

Il Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO Piemonte) dal 1995 riunisce e coordina le strutture del Servizio Sanitario Regionale che svolgono attività di sorveglianza, ricerca e valutazione sulla diffusione e la prevenzione dei tumori; monitoraggio e promozione della qualità dell'assistenza oncologica; supporto alla ricerca clinica; analisi dei rischi di cancerogenicità legati agli stili di vita, alle condizioni ambientali e lavorative.

Questo Rapporto illustra l'attività svolta dal CPO Piemonte e gli obiettivi futuri, sottolineandone la peculiarità, insita nella stessa natura del Centro e che nasce dalla sua duplice vocazione: da una parte garantire lo svolgimento delle attività istituzionali condotte dalle strutture afferenti al CPO, dall'altra investire risorse umane e materiali in progetti di ricerca sia in ambito locale su scala internazionale.

Il CPO opera in sei campi di intervento: Epidemiologia eziologica e clinica, Prevenzione primaria e secondaria, Registro tumori e Rete oncologica. Alle attività correnti, come detto, si affiancano specifiche iniziative di ricerca svolte su mandato regionale e progetti finanziati e sviluppati su scala nazionale o internazionale con il supporto dell'Unione Europea, del Ministero della Salute, del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie ecc. realizzati anche in collaborazione con altri enti di ricerca.

**Il CPO opera in sei campi di intervento: Epidemiologia eziologica e clinica, Prevenzione primaria e secondaria, Registro tumori e Rete oncologica.**

Epidemiologia e prevenzione, dunque, sono i due campi di intervento, fortemente interconnessi, del CPO. La convinzione profonda da parte di coloro che lavorano e collaborano con il CPO, infatti, è che non sia possibile fare prevenzione senza solide basi epidemiologiche, ma anche che la conoscenza epidemiologica abbia senso se viene applicata praticamente, per generare salute.

Importanti traguardi sono stati raggiunti nella lotta ai tumori maligni, che tuttavia rimangono difficili da curare: nonostante i concreti progressi terapeutici, le cure radicali sono possibili solo per una parte dei circa mille nuovi casi che si verificano ogni giorno in Italia. La terapia dei tumori si fonda, inoltre, su trattamenti che hanno un impatto importante sulla qualità della vita dei pazienti e richiedono crescenti risorse materiali e umane.

A fronte delle criticità che sempre più penalizzano, a livello mondiale, i servizi sanitari pubblici, in termini di sostenibilità economica e di efficienza ed efficacia di intervento, e alla luce dell'incremento delle disuguaglianze di salute che caratterizza la nostra epoca, la prevenzione sembra una delle risposte più sostenibili, oltre che eque e razionali.

La prevenzione aiuta le persone e le popolazioni a mantenersi in salute, contribuendo a raggiungere maggiori livelli di benessere anche individuale e non solo a difendere la salute pubblica. Iniziative mirate e continuative di prevenzione possono anche tradursi in un'importante azione di contenimento della spesa pubblica nel campo della Sanità.

**La prevenzione aiuta le persone ad ammalarsi di meno, contribuendo a raggiungere maggiori livelli di benessere individuale.**

I risultati dei lavori svolti dai vari gruppi di ricerca impegnati nell'ambito del CPO sono pubblicati sotto forma di articoli scientifici, linee guida e rapporti sanitari; inoltre, gran parte dei dati epidemiologici prodotti nel corso dell'attività di ricerca sono resi disponibili sul sito web [www.cpo.it](http://www.cpo.it), nella sezione dedicata.

Il CPO svolge anche un'ampia attività didattica in statistica medica, medicina basata sulle prove di efficacia ed epidemiologia clinica nell'ambito dei corsi di laurea, delle scuole di specializzazione, dei master universitari e dei corsi di aggiornamento professionale.

Infine, il CPO coordina il programma regionale Prevenzione Serena, occupandosi, oltre che dei percorsi formativi dedicati alle figure professionali impegnate nei vari programmi di screening, della programmazione, del monitoraggio nonché dell'attività di ricerca connessa alla prevenzione secondaria.

A partire dal 2014 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha individuato il CPO Piemonte quale Centro Collaborativo per la diagnosi precoce e lo screening del cancro.

Il CPO è stato istituito con DGR n. 67-47036 del 16.06.1995, integrata dalle DGR n. 61-9308 del 04.06.1996 e n. 108-3629 del 02.08.2006. La DGR n. 26-1653 del 29.06.2015 ha avviato una fase di trasformazione del CPO, a partire dalla stessa denominazione: "Centro di riferimento per la prevenzione dei tumori e di supporto all'assistenza e alla ricerca clinica". È attualmente atteso un provvedimento di Giunta regionale che ne innovi le funzioni, attraverso un nuovo regolamento.

Al Centro, che ha sede presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino ed è coordinato da Franco Merletti, afferiscono le seguenti strutture regionali:

- SC Epidemiologia dei Tumori - CRPT U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
- SSD Epidemiologia clinica e valutativa - CRPT, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
- SSD Epidemiologia Screening - CRPT, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
- SSD Registro Tumori Piemonte - CRPT, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
- SSD Epidemiologia dei Tumori, AOU Maggiore della Carità di Novara;
- SS Epidemiologia ASL BI.



**Are di intervento**



## Epidemiologia eziologica

L'articolazione si dedica allo studio dei fattori di rischio oncologico di maggiore rilievo per la popolazione piemontese.

Diversi studi in corso riguardano associazioni ben note tra neoplasie e agenti cancerogeni (ad es. mesotelioma e amianto, tumori polmonari e fumo) e hanno lo scopo di valutare il peso in Piemonte dei danni provocati da tali agenti. Altri riguardano gli effetti di agenti il cui ruolo cancerogeno è accertato, ma meno ben conosciuto (come le radiazioni ultraviolette e i fattori fenotipici per i tumori cutanei) o soltanto sospettato (come elementi della dieta, gas di scarico o campi magnetici a bassissima frequenza); in questi ultimi casi l'obiettivo è contribuire alle conoscenze in campo eziologico. Alcune linee di ricerca, infatti, riguardano neoplasie sulla cui eziologia le conoscenze risultano ancora inadeguate, come nel caso dei tumori del testicolo.

L'ambito d'indagine è prevalentemente rivolto alla valutazione degli effetti cancerogeni a basse intensità d'esposizione e allo studio delle interazioni con caratteristiche individuali, come quelle genetiche, o tra esposizioni di diversa natura, per esempio, professionali e non.

**L'epidemiologia eziologica studia i fattori di rischio oncologico di maggiore rilievo per la popolazione piemontese.**

Negli ultimi anni sono state sviluppate anche indagini sugli effetti tardivi e sulla sopravvivenza dopo diversi tipi di neoplasia, che sono incluse nell'ambito dell'epidemiologia eziologica quando il loro obiettivo principale riguardi i determinanti individuali (biologici o di esposizione) della prognosi e degli effetti tardivi. Infine, alcune linee di ricerca sono relative a malattie non oncologiche, ma risultano di interesse per i loro aspetti metodologici o generali, o sviluppano un'approfondita riflessione sull'inferenza causale accompagnata dall'applicazione di metodi innovativi di analisi a diversi studi in corso.

### Esposizioni lavorative e ambientali

Questi studi sono orientati ad approfondire le conoscenze sulle patologie associate a determinate esposizioni che avvengono sia nei luoghi di lavoro sia, più in generale, nell'ambiente di vita. Particolare attenzione viene posta all'esposizione ad amianto in Piemonte, valutando come i fattori di rischio ambientali e lavorativi abbiano operato nel determinare l'attuale incidenza di mesotelioma maligno, anche attraverso la gestione del Registro dei mesoteliomi maligni del Piemonte (RMM). Il RMM è il centro operativo per il Piemonte del Registro Nazionale Mesoteliomi; le sue caratteristiche e la sua attività sono descritte nel paragrafo relativo all'articolazione del Registro tumori.

I principali progetti che rientrano in questo filone di ricerca sono:

**Le esposizioni a cancerogeni in ambiente di vita e di lavoro sono evitabili, almeno in teoria. La qualità del nostro ambiente si può migliorare.**

- Studi sui mesoteliomi maligni ed esposizione lavorativa e ambientale ad amianto;
- Studio di coorte sui lavoratori dell'industria della gomma;
- Studio caso-controllo sui determinanti genetici e ambientali del tumore della vescica;
- Synergy;
- Studio europeo multicentrico sulle cause dei tumori rari;
- Studio multicentrico italiano sui linfomi non Hodgkin;
- Studio GEM sulla suscettibilità genetica ed eziologica dei melanomi;
- Studio di coorte sugli effetti di lungo termine dell'inquinamento atmosferico;
- Studio pilota multicentrico sugli effetti di breve termine dell'inquinamento atmosferico mediante utilizzo di dati correnti di accesso in Pronto Soccorso.

## Rischi legati ad alimentazione e stili di vita

Esiste uno stretto legame tra le abitudini alimentari e gli stili di vita adottati da ciascuno di noi e l'insorgenza di patologie tumorali e non. Meno noto è il ruolo svolto da determinate esposizioni durante la gravidanza: lo studio di questa particolare finestra temporale della vita è mirato a migliorare le conoscenze dei fattori che nel periodo gestazionale e nel corso dell'infanzia influenzano la salute delle persone fino a coinvolgere la loro intera esistenza (*life course epidemiology*).

Per indagare nell'ambito di ricerca che mette in relazione stili di vita ed esposizioni con l'insorgenza di determinate patologie il CPO ha avviato le seguenti iniziative:

- Progetto NINFEA, studio di coorte di nuovi nati basato sul web;
- Studio Piccolipiù: arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionali di nuovi nati;
- EPIC, studio prospettico su alimentazione e rischio di cancro;
- Studio multicentrico europeo sulle cause dei tumori del capo-collo;
- Studio caso-controllo su melanoma e Parkinson.

## Inferenza causale

L'inferenza causale è la ragione d'essere dell'epidemiologia eziologica e attualmente si registra un ritorno di interesse verso i suoi fondamenti teorici contestualmente allo sviluppo di metodi utili a formalizzare l'approccio al disegno degli studi epidemiologici e alla messa a punto di metodi innovativi di analisi statistica.

Attraverso l'applicazione dei metodi dell'inferenza causale, in particolare *directed acyclic graphs*, *mediation analysis* e *inverse probability weighting*, in diversi contesti epidemiologici, si sono sviluppate le seguenti linee di indagine:

- effetto della selezione al *baseline* in studi di coorte e *selection bias*; sono condotte valutazioni di tipo teorico e applicazioni a esempi empirici nella coorte di nuovi nati NINFEA;
- *mediation analysis* in studi di epidemiologia riproduttiva, separando l'effetto di esposizioni pre-gravidanza, esposizioni che intercorrono in gravidanza ed esposizioni neonatali; le analisi sono condotte nel contesto degli studi di coorte di nuovi nati;
- *mediation analysis* in studi in campo oncologico, sia eziologici sia di prognosi, inclusi: a) ruolo prognostico della metilazione del DNA in coorti di pazienti con tumore della prostata reclutati presso l'Ospedale Molinette di Torino, b) studio sulle differenze etniche nella sopravvivenza per tumore della cervice nella popolazione neozelandese, c) studi di epidemiologia clinica;
- analisi di studi osservazionali secondo il principio dei trial clinici.

**L'inferenza causale sviluppa i metodi con cui si studiano le relazioni causa-effetto.**

Ulteriori campi di indagine dell'epidemiologia eziologica sono rappresentati dai tumori infantili e i loro effetti tardivi (Studio multicentrico internazionale MOBI-KIDS, Studio multicentrico europeo GENE-RAD, Studio multicentrico italiano SETIL); dal rischio da immunosoppressione, alla luce della forte espansione numerica dei soggetti immunodepressi; dai tumori dell'apparato riproduttivo femminile e maschile (Studio caso-controllo sul tumore del testicolo in Piemonte EPSAM); dallo studio di malattie non tumorali.



## Epidemiologia clinica

L'articolazione offre l'impianto metodologico di riferimento per favorire un uso critico delle prove di efficacia disponibili a supporto di decisioni in ambito clinico (evidence-based medicine, EBM) e, più in generale, per informare le scelte in ambito sanitario (evidence-based health care, EBHC).

Nell'ambito degli studi di epidemiologia clinica si intende dare sviluppo teorico e applicazione empirica alle metodologie di analisi dei costi e alla valutazione economica delle prestazioni sanitarie, attività, questa, di importanza strategica nel settore della programmazione.

Gli obiettivi generali dell'Epidemiologia clinica, in stretta sinergia con l'articolazione Rete oncologica, sono riconducibili alle seguenti funzioni istituzionali del CPO Piemonte:

**L'epidemiologia e la statistica favoriscono un uso critico delle prove di efficacia a supporto delle decisioni cliniche.**

- condurre progetti di ricerca e di valutazione su aspetti rilevanti per la qualità dell'assistenza oncologica regionale;
- collaborare con gruppi multidisciplinari nell'ambito della ricerca sistematica in letteratura, nello sviluppo di linee guida cliniche basate sull'evidenza e nell'individuazione di percorsi di cura del cancro;
- offrire consulenza epidemiologica e statistica nella fase di progettazione, conduzione e analisi a Unità e Servizi clinici e diagnostici impegnati nel campo della ricerca clinica oncologica;
- fornire, in una dimensione di popolazione, i dati relativi all'uso dei servizi diagnostici e terapeutici, all'accesso ospedaliero e, in collaborazione con il Registro Tumori Piemonte, alla sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro, attuando confronti su scala locale e/o internazionale e indicando altri aspetti utili alla pianificazione sanitaria e alla programmazione del Servizio Sanitario Regionale;
- collaborare con organismi nazionali e internazionali (Ministero della Salute, Osservatorio Nazionale Screening, European Society of Breast Cancer Specialists, Senonetwork, International Agency for Research on Cancer, Organizzazione Mondiale della Sanità, Commissione Europea ecc.) nella produzione sia di dati di qualità e di esito relativi alla prevenzione secondaria e all'assistenza oncologica sia di linee guida cliniche;
- promuovere iniziative di formazione e aggiornamento per favorire un uso migliore di metodi quantitativi, statistici ed epidemiologici nella *governance* clinica delle strutture della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Tra le numerose attività nelle quali l'articolazione è impegnata si segnalano, in particolare, le seguenti.

- Analisi dei dati sanitari correnti, con la produzione periodica di indicatori di attività di ricovero oncologico e di utilizzo delle prestazioni ambulatoriali di radioterapia, di tomografia a emissione

di positroni (PET) e tomografia computerizzata (TC), nonché la ricostruzione delle storie assistenziali dei pazienti residenti in Piemonte e la produzione di indicatori di processo ed esito relativi ai nuovi casi di tumore tra i residenti in Piemonte, in linea con l'impianto analitico previsto dal Programma Nazionale Esiti (PNE).

- Diffusione dell'EBM finalizzata a favorire il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica e la conduzione di studi di valutazione e promozione della qualità dell'assistenza in oncologia; in tale ambito si colloca anche la produzione di linee guida riguardanti i tumori a più elevata incidenza e la collaborazione ad attività di Health Technology Assessment (HTA).
- Collaborazione con la Breast Unit (BU) dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, e con altre BU in Italia e all'estero per la valutazione di indicatori di qualità del processo di cura del carcinoma mammario.

## Analisi dei dati sanitari correnti

**L'analisi integrata dei dati sanitari correnti consente la ricostruzione dei percorsi assistenziali in oncologia e la valutazione della qualità delle prestazioni erogate.**

Gli archivi informatizzati regionali di dati sanitari correnti (Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO; prestazioni ambulatoriali; accessi in Pronto Soccorso; prescrizioni farmaceutiche) hanno raggiunto da diversi anni, pur con tempistiche diverse, un livello di completezza e qualità dei dati tali da permettere diverse analisi rispetto a numerosi obiettivi. Inoltre, l'analisi integrata dei diversi archivi con tecniche di record-linkage anonimo ha reso possibile la ricostruzione del percorso assistenziale per alcuni principali tumori oggetto di linee guida regionali (mammella, colon-retto, polmone, prostata); la costruzione, infine, di indicatori di appropriatezza e di esito più consolidati e analizzabili attraverso i dati correnti ha consentito di effettuare valutazioni circa la qualità dell'assistenza erogata nel corso del tempo e nell'ambito della rete di servizi regionali.

## Studi sperimentali

Presso il CPO è attivo dal 2003 un centro dedicato al disegno e alla conduzione di clinical trial in oncologia ed ematologia. All'incirca cinquanta aree di lavoro, compresi i Registri delle mielodisplasie e delle leucemie mieloidi croniche dell'adulto trovano spazio sul sito web del progetto EPICLIN [www.epiclin.it](http://www.epiclin.it) predisposto per la raccolta, la gestione e l'analisi statistica dei dati. Il centro svolge dunque la funzione di riferimento regionale per la consulenza metodologica sui clinical trial.

Gli obiettivi specifici del centro sono quelli di promuovere la formazione nell'area della ricerca clinica orientata ai problemi di sanità pubblica nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e di sostenere sul piano metodologico, in particolare, la progettazione, la conduzione, l'analisi e la pubblicazione di studi multicentrici indipendenti.

Sul piano degli standard di qualità, il centro è impegnato nell'adeguamento del sistema di raccolta dati online alle linee guida Good Clinical Practice (GCP) e ai requisiti della Food and Drug Administration (FDA). Inoltre, sono in atto numerose collaborazioni in fase di disegno di nuovi trial e analisi ad interim e finali di studi in corso e la preparazione di articoli scientifici.

**Il CPO promuove e supporta la formazione nell'ambito della ricerca clinica orientata ai problemi di sanità pubblica.**

## **Medicina basata sulle prove di efficacia e studi di valutazione di qualità**

Il CPO, fin dal 1998, è impegnato in un'attività di epidemiologia clinica centrata sulla diffusione dell'EBM, in collaborazione con il network Cochrane Italia. Il centro EBM svolge un'attività di consulenza/collaborazione rivolta al personale medico e a gruppi di progetto dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta per la ricerca e la valutazione di documentazione clinica di qualità. Dal 2000, il CPO coordina e collabora con gruppi di lavoro aziendali nella produzione di linee guida e di rapporti di HTA, nella loro implementazione e nella valutazione dei risultati attraverso studi di clinical audit.

A partire dalla fine degli anni Novanta il CPO ha indirizzato una parte consistente della propria attività su programmi di valutazione e promozione della qualità dell'assistenza in oncologia, in collaborazione con gli organismi deputati ad attivare, coordinare e monitorare le attività oncologiche in Piemonte. A partire dal 2001 è stato condotto un progetto sperimentale, in collaborazione con la Commissione Oncologica Regionale (COR), per l'elaborazione di linee guida (LG) secondo una metodologia evidence-based, adattate al contesto regionale, tenendo conto del fabbisogno assistenziale, delle risorse disponibili e dell'assetto organizzativo. Ad oggi sono state quindi prodotte LG clinico-organizzative per i tumori del colon-retto, della mammella, del polmone, della prostata, del sistema nervoso centrale, per i sarcomi dei tessuti molli nell'adulto, oltre alle Raccomandazioni per l'utilizzo di bifosfonati nei pazienti oncologici.

Sempre in tema di linee guida e raccomandazioni, il CPO si occupa del coordinamento del gruppo EBM dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, e partecipa a gruppi di lavoro su temi specifici. Inoltre, componenti del CPO sono stati nominati a far parte del progetto di linee guida dell'European Commission Initiative on Breast Cancer condotto dal Joint Research Centre (JRC) di Ispra.



## Prevenzione primaria

L'articolazione si dedica a quel particolare tipo di prevenzione focalizzata sull'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole. La ricerca scientifica ha messo in evidenza diversi fattori di rischio di notevole importanza per la comparsa dei tumori. Nel complesso, infatti, una quota elevata delle patologie neoplastiche è prevenibile modificando gli stili di vita e riducendo l'esposizione a sostanze cancerogene.

**Molte patologie tumorali si possono prevenire adottando stili di vita sani e riducendo l'esposizione a sostanze cancerogene.**

Le politiche sanitarie regionali e nazionali promuovono ormai da tempo diverse azioni finalizzate alla prevenzione primaria delle malattie, con particolare riguardo ai tumori, ribadendo la necessità di individuare modelli operativi più efficaci, in particolare:

- aumentare la consapevolezza circa l'importanza della prevenzione primaria: la salute è il bene primario per lo sviluppo sociale ed economico, collettivo e individuale; in questo contesto le persone assumono un ruolo fondamentale, in quanto gli individui stessi sono la principale risorsa sulla quale puntare per raggiungere adeguati obiettivi di prevenzione;
- incoraggiare realistiche strategie per l'adozione di stili di vita più salutari (attività fisica, alimentazione sana e riduzione del tabagismo);
- migliorare l'integrazione tra gli obiettivi di salute e le politiche di prevenzione.

Nello specifico, per quanto riguarda la prevenzione dei tumori, vengono raccomandati interventi basati sulla sensibilizzazione verso i principali fattori di rischio, cogliendo l'opportunità di promozione di interventi sugli stili di vita in occasione degli screening per i tumori, delineando azioni quali:

- la promozione e lo sviluppo di programmi multisettoriali di contrasto al tabagismo che prevedano la prevenzione del fumo tra i giovani, il sostegno alle politiche di tutela dal fumo passivo e il supporto alla disassuefazione;
- la diffusione del concetto di nutrizione come prevenzione, data la responsabilità di diete non corrette nell'incidenza dei tumori negli ultimi decenni;
- la riduzione della sedentarietà;
- il controllo e la promozione di ambienti di lavoro più sani e sicuri.

Un'adeguata strategia di prevenzione primaria non si basa solo sull'identificazione dei fattori di rischio, ma anche e soprattutto sulla valutazione di quanto gruppi di popolazioni o il singolo individuo siano esposti a tali fattori. Le strategie di prevenzione primaria, infatti, possono essere dirette alla collettività

(ad es. quelle che riguardano una corretta alimentazione o l'attività fisica) o a particolari categorie di persone considerate "ad alto rischio" (ad es. i fumatori, i lavoratori esposti ad agenti cancerogeni ecc.).

**Il CPO è impegnato nello sviluppo delle competenze necessarie a un maggiore controllo e al miglioramento della salute collettiva e individuale.**

La Regione Piemonte promuove programmi di prevenzione collettiva finalizzati ad affrontare i principali rischi diffusi nella popolazione, con l'introduzione di politiche o interventi di promozione generale della salute nonché di azioni specifiche rivolte agli ambienti di vita e di lavoro (ad es. sistema dei controlli nel settore alimentare, prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali, prevenzione delle esposizioni ambientali dannose).

Attraverso il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018 sono stati definiti obiettivi e indicatori per misurare il progresso della prevenzione primaria nei macro-obiettivi di salute prioritari a livello nazionale. In particolare, il PNP individua tra i suoi macro-obiettivi quello relativo alla riduzione del carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili, puntando sulla diffusione e adozione, in modo intersettoriale, di stili di vita sani e di lotta all'alimentazione non corretta, alla sedentarietà, al fumo e al consumo di alcol.

Il Piano pone l'attenzione sull'importanza di rendere possibili e praticabili scelte individuali e collettive di stili di vita sani, equi e sostenibili. Questo è reso praticabile non soltanto attraverso l'eliminazione o la riduzione dell'esposizione ai rischi di malattia (modello della patogenesi), ma anche tramite la promozione attiva delle risorse individuali, ambientali, sociali, politiche e culturali che favoriscono l'adozione di stili di vita più salutari (modello della salutogenesi).

In attuazione di questi indirizzi, la Regione Piemonte ha approvato a sua volta il Piano Regionale di Prevenzione (PRP) 2014-2018, che indica i programmi, gli obiettivi e le azioni da intraprendere nel quadriennio, sulla base del contesto epidemiologico regionale.

Gli obiettivi principali di questo specifico ambito di attività sono i seguenti:

- rafforzare la ricerca nel campo della prevenzione primaria, soprattutto per quanto concerne alcune abitudini voluttuarie (come il fumo di tabacco o il consumo di alcol);
- promuovere un'alimentazione più sana e una maggiore attività fisica;
- proseguire nella ormai consolidata attività di documentazione sulla cancerogenesi.

In coerenza con gli obiettivi fissati dai Piani di prevenzione nazionale e regionale il CPO, a sua volta, è impegnato a realizzare le seguenti azioni mirate:

- valutare l'evidenza scientifica disponibile sull'efficacia di diversi tipi di intervento finalizzati a modificare abitudini a rischio (in particolare fumo, errata alimentazione, sedentarietà);
- svolgere attività di documentazione e stesura di documenti nelle Commissioni oncologiche regionale e nazionale nell'ambito della prevenzione primaria;

- fornire supporto metodologico ai progetti di promozione della salute della Regione Piemonte;
- effettuare e aggiornare la ricerca bibliografica relativa agli interventi efficaci nella modifica dei comportamenti a rischio (fumo, errata alimentazione, sedentarietà);
- coordinare la stesura di linee guida oncologiche che pongano l'accento sulle raccomandazioni di stili di vita più salutari e su interventi di riduzione all'esposizione a fattori di rischio consolidati;
- collaborare alla realizzazione di una rete di operatori regionali (e nazionali) attivi sulle tematiche di prevenzione primaria in modo da creare azioni sinergiche nei vari settori della sanità pubblica e dell'associazionismo.

**La prevenzione primaria punta a contrastare i comportamenti ritenuti a rischio: fumo, errata alimentazione, sedentarietà.**

Qui di seguito vengono sintetizzate le principali linee di intervento che il CPO mette in campo nell'ambito generale della prevenzione primaria, in primis della malattia neoplastica ma non solo.

## Il Laboratorio della Prevenzione

Per fare fronte all'aumento delle patologie croniche non trasmissibili, derivante in larga misura dall'invecchiamento della popolazione, nel 2016 è nato in Piemonte il Laboratorio della Prevenzione, inserito tra le azioni di *governance* del PRP.

Il Laboratorio, il cui obiettivo è quello di identificare le priorità di intervento tra le attività previste all'interno del PRP e selezionare iniziative sostenibili in termini di costo-beneficio, riunisce competenze regionali multidisciplinari provenienti da diversi ambiti: politico, sanitario, economico, legale, sociologico. Le attività del Laboratorio per il biennio 2018-2019 rientrano in un progetto del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) finanziato dal Ministero che prevede l'implementazione del modello piemontese anche nelle regioni Lazio, Sicilia e Toscana.

## La Commissione e la Rete per la Prevenzione

Nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta è stata costituita, nel luglio 2016, la Commissione Prevenzione volta a sostenere i progetti di Rete avviati nell'ambito della prevenzione primaria, secondaria e terziaria. Il coordinamento della Commissione è stato affidato al CPO Piemonte.

Nel dicembre 2017 è nata la Rete per la Prevenzione del Piemonte e della Valle d'Aosta che sancisce l'alleanza tra enti e associazioni che già da molti anni operano nell'ambito della prevenzione del cancro. Questa iniziativa, promossa dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e coordinata dalla Commissione Prevenzione, rappresenta l'opportunità per offrire a tutti i partner adeguato sostegno e promozione di programmi e interventi di prevenzione per la messa in atto di quanto raccomandato dal Codice Europeo contro il Cancro.

## L'archivio cancerogeni

L'archivio cancerogeni del CPO rappresenta una realtà consolidata e un affidabile punto di riferimento per quanti si occupino di ricerca e di programmazione, fornendo un servizio di documentazione qualificato con pareri e valutazioni piuttosto che semplici raccolte bibliografiche.

Le attività comprendono:

- offerta di pareri e documentazione su richiesta di privati cittadini e di enti pubblici: Regione, Aziende Sanitarie, Servizi Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro (SPreSAL) ecc.;
- partecipazione a iniziative pubbliche di informazione organizzate da enti quali Regione, Comuni e Aziende Sanitarie;
- collaborazione con gruppi di lavoro che operano presso istituzioni pubbliche;
- partecipazione a studi internazionali su esposizioni professionali a cancerogeni;
- assistenza a gruppi di ricerca interni al CPO per la valutazione retrospettiva dell'esposizione nel contesto di indagini epidemiologiche;
- aggiornamento del database dei cancerogeni la cui potenziale presenza in matrici alimentari sia stata segnalata in una Monografia dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) o del Registro degli Operatori di Comunicazione (RoC).

## L'importanza degli stili di vita

Nell'ambito dell'attività volta a promuovere sani stili di vita il CPO è impegnato in numerose iniziative di ricerca che vedono una forte sinergia tra le attività di screening oncologico e quelle di prevenzione primaria. Il momento in cui si effettua il test di screening, infatti, è considerata una circostanza particolarmente proficua per veicolare messaggi di educazione sanitaria.

L'invito a effettuare il test di screening può aumentare la percezione di rischio e le aspettative di salute individuali, ridefinendo il concetto di sé e il proprio ruolo sociale. Inoltre, la struttura operativa dei programmi organizzati di screening, caratterizzata da contatti personali periodici, mantenuti per più di vent'anni, e che coinvolgono un gran numero di persone, può rendere il rapporto costo-efficacia particolarmente favorevole.

**L'impegno del CPO nell'ambito della prevenzione primaria pone sempre più l'accento sull'importanza fondamentale degli stili di vita salutari.**

Nello specifico contesto della prevenzione primaria il CPO è impegnato nei seguenti progetti.

- STIVI, il cui obiettivo principale è quello di determinare, in modo sperimentale, la fattibilità e l'efficacia di modelli di intervento per il cambiamento degli stili di vita (dieta, attività fisica) nella

popolazione torinese coinvolta nei programmi regionali di screening della mammella e del colon-retto e l'interazione tra interventi di prevenzione primaria e screening oncologici.

- SMART, progetto finalizzato ad aumentare la prevalenza di comportamenti salutari nella popolazione aderente ai programmi di screening cervicale e mammografico attraverso la possibilità di accedere a due percorsi: 1) via web (online), 2) con operatore (offline).
- DIANA5, studio randomizzato e controllato, promosso dall'Istituto dei Tumori di Milano, che si pone come obiettivo primario quello di ridurre il rischio di recidiva attraverso l'incremento dell'attività fisica, il controllo del peso e la promozione di uno stile alimentare a basso contenuto calorico e glicemico.

**Con la Rete per la Prevenzione nasce un'alleanza multisetoriale per la diffusione del Codice Europeo Contro il Cancro.**

- FUCSAM, studio rivolto alle pazienti e ai pazienti a cui sia stato diagnosticato un tumore della mammella o del colon-retto e che, terminati i trattamenti terapeutici, si trovino ad affrontare il periodo di controllo (follow-up oncologico). La letteratura scientifica degli ultimi anni mostra come l'obesità e la sedentarietà siano associate a un aumentato rischio di cancro, inclusi quello alla mammella e al colon-retto. Pertanto riuscire a integrare delle raccomandazioni per adottare uno stile di vita salutare è di grande interesse anche nella prevenzione delle recidive.

## Lotta al tabagismo

La lotta al tabagismo è da anni una delle linee di attività del CPO. I suoi obiettivi principali sono:

- facilitare l'attivazione di policy di contrasto al fumo all'interno di strutture sanitarie ospedaliere/territoriali del Piemonte;
- realizzare processi di responsabilizzazione collettiva attraverso l'attivazione e il sostegno di forme di partecipazione degli operatori sanitari.

In questo specifico ambito, il CPO supporta a livello metodologico e operativo il gruppo di lavoro per il controllo del tabagismo presente all'interno dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, offrendo, inoltre, il proprio contributo alle Aziende Sanitarie che aderiscono al progetto "In rete per un ambiente sanitario libero dal fumo" nell'ambito specifico delle singole realtà territoriali e ospedaliere.



## Prevenzione secondaria

L'obiettivo della prevenzione secondaria è individuare un tumore prima che si manifesti a livello clinico, nel presupposto che si trovi in uno stadio abbastanza precoce da poterlo trattare in modo efficace, oppure identificare lesioni pre-cancerose per eradicarle, prevenendo i tumori invasivi.

La prevenzione secondaria si effettua attraverso i cosiddetti programmi di screening, strategie diagnostiche mirate a fasce di popolazione ben definite (popolazione obiettivo).

Per gli screening dei carcinomi della mammella, della cervice uterina e del colon-retto vi sono prove scientifiche di efficacia, poiché è dimostrato che diminuiscono la mortalità causa-specifica (e l'incidenza, per quanto riguarda i tumori della cervice uterina e del colon-retto).

**Nella lotta ai tumori la prevenzione secondaria gioca d'anticipo, cercando di individuare la malattia prima della sua manifestazione clinica.**

Gli screening rientrano nei Livelli essenziali di assistenza (LEA), sono cioè tra le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a fornire alla cittadinanza gratuitamente o dietro pagamento di un ticket.

L'Unione Europea raccomanda la realizzazione di programmi organizzati di screening dotati di procedure di invito attivo e di monitoraggio e assicurazione di qualità dell'attività, occupandosi inoltre della pubblicazione di linee guida e di periodiche valutazioni dei risultati del monitoraggio per ciascuno dei tre screening, alla stesura delle quali il CPO Piemonte contribuisce in maniera sostanziale con responsabilità di elaborazione e di redazione.

In Piemonte il programma di screening Prevenzione Serena è attualmente normato dalla DGR n. 111-3632 del 02.08.2006, dalla DGR n. 21-5705 del 23.04.2013, che ha introdotto il test HPV come test primario nello screening per i tumori della cervice uterina nella fascia di età 30-64 anni, e dalla DGR n. 27-3570 del 04.07.2016.

Al CPO spettano i seguenti compiti:

- impostazione, organizzazione, programmazione, informatizzazione, formazione, monitoraggio, valutazione e *quality assurance* inerenti ai programmi regionali di screening oncologici;
- supporto metodologico alle Aziende Sanitarie Regionali per la pianificazione e l'attuazione di interventi di prevenzione secondaria;
- supporto al Comitato di Coordinamento Regionale per lo Screening in Oncologia;
- attività di formazione e controllo di qualità anche per la diagnostica derivante dall'attività di screening;
- valutazione e ricerca volte a ottimizzare le metodiche sulla base di rigorose prove scientifiche.

L'articolazione, dunque, svolge un ruolo di importanza strategica nell'attuazione, nel consolidamento e nello sviluppo del programma Prevenzione Serena. I dati indicano un costante trend positivo per quanto riguarda il trasferimento delle attività spontanee di diagnosi precoce verso i programmi organizzati di screening (Piani di riconversione).

Il CPO è impegnato attivamente nello sviluppo, diffusione e sperimentazione di strumenti di supporto alla programmazione locale basati sul modello multidimensionale di educazione e promozione della salute "Precede-Proceed" contestualizzato in base ai programmi di screening nazionali: l'obiettivo è quello di migliorare sempre più l'estensione e l'adesione agli screening attraverso una pianificazione locale basata sulle evidenze nel campo della prevenzione oncologica.

Vengono svolti periodicamente corsi di aggiornamento o approfondimento, pratici e teorico-pratici, per la formazione regionale degli operatori inseriti nei programmi di screening oncologici femminili (mammella, collo dell'utero) e del colon-retto. Inoltre, si tengono i tre workshop annuali tradizionalmente dedicati agli screening mammografico, cervicale e coloretale, in occasione dei quali vengono presentati e discussi i dati di attività di Prevenzione Serena.

### Screening mammografico

In Piemonte il tumore della mammella è la neoplasia più frequente tra le donne, in termini sia di incidenza (nuovi casi diagnosticati ogni anno) sia di mortalità. Il Registro Tumori Piemonte nel 2013 ha rilevato 4.607 nuovi casi e 1.065 decessi.

**Il tumore al seno tra le donne piemontesi presenta una incidenza stabile e una mortalità in calo costante.**

L'incidenza in passato ha avuto un lieve aumento, dovuto verosimilmente all'anticipazione diagnostica per effetto dello screening, e negli ultimi anni si è stabilizzata. La mortalità risulta in costante diminuzione grazie al miglioramento dei tassi di guarigione e di sopravvivenza.

Nell'ambito del programma di screening mammografico si segnalano le seguenti principali iniziative condotte dal CPO:

- monitoraggio sistematico dell'attività, mediante rilevazione di indicatori e attuazione di progetti di promozione di qualità, che riguarda l'intero percorso, dallo screening alla terapia; per fare questo, il CPO ha contribuito alla realizzazione di un data warehouse nazionale per la valutazione degli screening e ha realizzato un sistema di monitoraggio della qualità, della diagnosi e della terapia dei carcinomi della mammella identificati allo screening;
- valutazione dell'impatto dello screening mammografico;
- valutazione di nuove tecnologie per lo screening mammografico.

Un particolare filone di ricerca è rappresentato dalla progressiva personalizzazione dei percorsi di prevenzione attraverso la stratificazione dei soggetti che partecipano ai programmi di screening.

In questo specifico settore l'articolazione della Prevenzione secondaria del CPO è impegnata in quattro progetti di notevole rilevanza: lo studio Andromeda, lo studio My PeBS, lo studio Tailored Breast Screening (TBS) e lo studio Proteus Donna.

Lo studio Andromeda e lo studio My PeBS si pongono l'obiettivo di individuare e definire diversi livelli di rischio tra le partecipanti allo screening mammografico, al fine di progettare percorsi di prevenzione differenziati in base al profilo di ogni donna.

Lo studio TBS, a sua volta, intende verificare la possibilità di utilizzare la densità mammografica per identificare donne a diverso rischio di sviluppare un cancro intervallo della mammella (intermedio/alto rischio vs basso rischio) e valutare l'impatto di una strategia di intervallo di screening differenziato rispetto a una politica di screening effettuato con periodicità annuale per tutte le donne.

Proteus Donna, infine, prevede la lettura a distanza delle mammografie digitali e lo studio sperimentale randomizzato sull'utilizzo della tomosintesi (DBT) per lo screening del tumore della mammella.

## Screening cervicale

Mezzo secolo di diagnosi precoce e il programma regionale di screening hanno ridotto l'incidenza del carcinoma cervicale in Piemonte fino a farlo divenire una malattia rara. Negli ultimi anni, tuttavia, si è osservato un incremento di casi diagnosticati soprattutto tra le donne straniere recentemente immigrate nel nostro Paese.

Da tempo il CPO è impegnato in un'attività dedicata alle nuove tecnologie per lo screening cervicale, in particolare coordinando uno studio randomizzato multicentrico (studio NTCC). Sulla base dei suoi risultati è stato avviato un progetto pilota per valutare fattibilità, costi e impatto dell'uso del test del papilloma virus umano (HPV, Human papilloma virus) come test primario di screening cervicale nella routine. Inoltre il CPO ha coordinato l'analisi pooled degli studi randomizzati europei, che ha fornito la prima dimostrazione diretta della maggiore efficacia dello screening basato sul test HPV rispetto a quello citologico. Il CPO ha anche ampiamente partecipato al trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica mediante revisioni sistematiche e la redazione di linee guida, italiane ed europee, che ora raccomandano l'adozione del test HPV.

Il CPO coordina la conversione del programma regionale di screening cervicale al test HPV, la sua valutazione di processo e le attività di *quality assurance*. Proseguono le attività di ricerca, volte soprattutto a ottimizzare i protocolli di screening, in particolare mediante l'individuazione di biomarker, e basate largamente sulla bio-banca creata nell'ambito dello studio NTCC. Un altro importante filone di ricerca riguarda l'interazione tra screening e vaccinazione, concentrandosi, in particolare, sul modo ottimale di effettuare lo screening nelle donne precedentemente sottoposte al vaccino.

**Il CPO coordina la conversione al test HPV del programma regionale di screening cervicale e cura l'ottimizzazione delle procedure.**

I principali capitoli di intervento del CPO nell'ambito dello screening cervicale sono:

- completamento della conversione del programma regionale all'utilizzo come test primario del test HPV (dal 2018 tutte le donne di età  $\geq 30$  anni verranno invitate al test HPV);
- valutazione di processo e di impatto;
- promozione della qualità del test HPV della lettura citologica e del secondo livello;
- valutazione di costi e benefici delle nuove tecnologie e metodi ottimali di gestione delle donne HPV positive;
- interazione dello screening cervicale con la vaccinazione per alcuni tipi di papilloma virus umano nella prevenzione del cancro della cervice uterina.

### Screening coloretale

**Il CPO indaga e confronta le varie metodiche di screening coloretale: FIT, colonscopia, sigmoidoscopia, colonscopia virtuale, video capsula.**

In Piemonte i tumori del colon-retto sono tra le neoplasie più frequenti in entrambi i sessi, e in particolare in quello maschile. Il Registro Tumori Piemonte nel 2013 ha rilevato 2.166 nuovi casi tra gli uomini e 1.794 tra le donne. La sopravvivenza a cinque anni è superiore al 60% in entrambi i sessi e mostra una tendenza all'incremento. La prevalenza (numero di casi affetti dalla malattia, che dipende sia dai nuovi casi sia da quelli diagnosticati in passato) è molto elevata per l'effetto combinato dell'elevata incidenza e della buona prognosi.

Da tempo il CPO è impegnato in un'attività di studio rivolta alla valutazione di diverse strategie di screening per i tumori coloretali, occupandosi, in particolare, del coordinamento dello studio multicentrico randomizzato di valutazione di efficacia dello screening con sigmoidoscopia (SCORE) e degli studi multicentrici randomizzati di confronto tra diverse strategie di screening (SCORE2 e SCORE3). Sulla base dei risultati di questi studi è stato avviato il programma regionale, che combina l'offerta della sigmoidoscopia una sola volta nella vita con quella del test del sangue occulto nelle feci (FIT, Fecal immunochemical test) alle persone che rifiutano la sigmoidoscopia, un approccio che determina una sostanziale riduzione del rischio di ammalarsi di cancro coloretale e un risparmio netto sui costi sanitari. Il CPO ha anche ampiamente partecipato al trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica mediante la redazione di linee guida, italiane ed europee.

Nell'ambito dell'attività di screening regionale per il tumore del colon-retto il CPO è impegnato nelle seguenti iniziative:

- valutazione di processo e di impatto per lo screening coloretale;
- promozione della qualità in endoscopia digestiva: sviluppo di indicatori di performance;

- valutazione di efficacia di protocolli di sorveglianza post-polipectomia nella riduzione dell'incidenza del cancro coloretale a dieci anni;
- progetto PROTEUS, sull'utilizzo della colonscopia virtuale come test di screening dei tumori coloretali e confronto tra sigmoidoscopia e FIT;
- studio multicentrico di valutazione dell'accuratezza della video capsula del colon in soggetti positivi al FIT (CCANDY);
- studio MITOS, condotto in collaborazione con l'Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM) e il National Cancer Institute (NCI), il cui obiettivo è di studiare la relazione tra l'espressione dei miRNA e il profilo del microbioma intestinale e la neoplasia coloretale nei soggetti aderenti al programma regionale di screening.

## Contrasto alle disuguaglianze

Le disuguaglianze di salute risultano un fenomeno in crescita sia in termini di accesso alle cure sia nella fruizione degli interventi di prevenzione secondaria. Il CPO è impegnato in diverse iniziative di contrasto e contenimento delle disuguaglianze, tra le quali si segnala il progetto di valutazione della partecipazione delle donne straniere invitate ai programmi regionali di screening femminile, e le azioni strategiche volte a promuovere la partecipazione agli screening femminili da parte delle donne straniere temporaneamente presenti (STP) nonché delle donne nomadi. Queste azioni vedono la collaborazione del CPO con alcune realtà torinesi del Terzo settore (SERMIG, Associazione Camminare Insieme) oltre che con l'Ufficio Nomadi del Comune di Torino.

**Il contrasto alle disuguaglianze di salute, in termini di accesso ai programmi di screening, rientra nelle linee di intervento del CPO.**

Il progetto EUROMED allarga il campo di intervento del CPO, in qualità di Centro Collaborativo dell'OMS, all'intera area mediterranea, essendo un'iniziativa di networking, fundraising e formazione di alto livello rivolta a funzionari e decisori pubblici dei Paesi che si affacciano sul Mediterraneo non appartenenti all'Unione Europea, impegnati nei processi di pianificazione e organizzazione dei programmi di prevenzione secondaria nazionali e/o locali in campo oncologico.

Ulteriore progetto che si innesta in questo filone è il Women's Right To Health (WoRTH project) il cui obiettivo è quello di agevolare l'accesso a servizi di prevenzione oncologica di qualità in tre Paesi (Albania, Montenegro, Marocco) appartenenti al network del progetto EUROMED.

Rientra infine in tale ambito di intervento la partecipazione del CPO alla campagna di screening dei tumori del collo dell'utero (Pap-test) svolta, in collaborazione con la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, nella Federazione di Bosnia ed Erzegovina, finalizzata all'estensione all'intero cantone di Zenica-Doboj del progetto di screening del cervico-carcinoma, riprendendo e potenziando la collaborazione già in atto, in ambito sanitario, con la Regione Piemonte a partire dal progetto pilota precedentemente attivato.



## Registro tumori

Sono afferenti all'articolazione il Registro Tumori Piemonte (RTP), la struttura che raccoglie ed elabora informazioni su tutti i casi di tumore maligno che insorgono nella popolazione, il Registro Tumori Infantili (RTI) e il Registro Mesoteliomi Maligni (RMM).

I registri tumori generali (RTP) e specializzati (RMM, RTI) si dedicano alla raccolta sistematica dei dati di incidenza, sopravvivenza, mortalità e prevalenza, collaborando a studi sia su scala nazionale e internazionale sia di interesse locale, regionale o istituzionale.

### Registro Tumori Piemonte

Il Registro Tumori Piemonte, fondato da Enrico Anglesio nel 1965, è stato il primo registro tumori italiano. Al suo esordio il RTP produsse per cinque anni stime di incidenza che, riguardate alla luce dell'esperienza successiva, appaiono oggi sorprendentemente attendibili. Difficoltà tecniche legate alle caratteristiche e al costo della rilevazione, allora completamente manuale, impedirono il proseguimento di quell'esperienza che riprese poi su basi più solide dal 1985 relativamente alla città di Torino e fu successivamente ampliata alla provincia di Biella.

**Il Piemonte è stata la prima regione in Italia a dotarsi di un Registro Tumori. Correva l'anno 1965.**

Infine, negli anni più recenti, la Regione Piemonte, con il Piano Regionale della Prevenzione, ha approvato un progetto di progressiva estensione del Registro all'intero territorio regionale. Questo è stato realizzato attraverso tappe successive: dapprima con l'estensione alla provincia di Vercelli e all'Area Metropolitana di Torino e attualmente con la copertura di tutto il territorio regionale. E' stato quindi possibile ritornare, su basi moderne, all'originale ambizione del fondatore di fornire dati seri e attendibili sulla frequenza tumorale in Piemonte.

Il RTP, attivo in precedenza sulla base di atti amministrativi, è stato riconfermato nella propria funzione dalla Regione Piemonte con LR n. 4 dell'11.04.2012 "Disciplina dei Registri regionali di rilevante interesse sanitario".

Diverse sono le fonti usate nell'ambito dell'attività del RTP: cartelle cliniche, archivi di Anatomia patologica, Schede di Dimissione Ospedaliera, certificati di morte e qualsiasi altro documento utile all'identificazione e alla definizione dei casi. Le modalità di trattamento delle fonti sono, nella prima fase, largamente automatiche, successivamente tutti i casi raccolti sono sottoposti a verifica da parte degli operatori del Registro.

Le informazioni raccolte riguardano la sede, il tipo istologico e lo stadio della neoplasia e le modalità diagnostiche; oltre alla registrazione dei casi di cancro il RTP effettua periodicamente il follow-up dei casi registrati e ne controlla lo stato in vita per definire la sopravvivenza da tumore.

L'attività di registrazione dei tumori si svolge, quindi, attraverso una continua raccolta di dati atti a misurare la frequenza del fenomeno neoplastico e un'analisi periodica dei medesimi.

La maggior parte dell'attività svolta, di conseguenza, consiste nell'aggiornamento periodico delle rilevazioni e delle analisi dei dati, nonché nello sviluppo di progetti funzionali alle rilevazioni routinarie e ai bisogni informativi delle attività svolte dalle altre articolazioni del CPO Piemonte.

Il principale obiettivo del RTP è di consolidare il proprio ampliamento: ad oggi è stato prodotto il primo biennio di incidenza tumorale per la Regione relativamente agli anni 2013 e 2014. Più che mai importante sarà nel prossimo futuro conferire solidità ai dati prodotti attraverso la stabilità e la continuità operativa.

### Aggiornamento delle rilevazioni routinarie

L'attività primaria del RTP si basa sull'aggiornamento, pubblicato periodicamente sul sito web del CPO Piemonte, degli indicatori di incidenza, prevalenza, sopravvivenza e mortalità.

**L'attività del Registro Tumori contribuisce a delineare il rischio di ammalarsi di tumore, per sede e tipologia, età e genere.**

- Incidenza: aggiornamento della rilevazione dell'incidenza tumorale nella popolazione piemontese.
- Prevalenza: aggiornamento della prevalenza misurata e della prevalenza totale stimata.
- Sopravvivenza: aggiornamento del follow-up di esistenza in vita di tutti i casi incidenti.
- Mortalità: aggiornamento della mortalità regionale tumorale e generale con produzione di un archivio cartaceo di mortalità generale e di un archivio informatizzato per la mortalità tumorale.

### Condizione e partecipazione a studi sui dati di incidenza e sopravvivenza

Il RTP prevede i periodici aggiornamenti dei seguenti record linkage:

- aggiornamento del record linkage tra l'archivio del RTP e la coorte EPIC per l'analisi degli end point di incidenza e mortalità;
- aggiornamento del record linkage tra l'archivio del RTP e gli archivi dei programmi di screening e partecipazione agli studi sull'impatto dello screening.

Inoltre, attraverso la propria attività, istituzionale o mirata a specifici obiettivi, il RTP:

- contribuisce alla banca dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTum), collaborando, inoltre, a percorsi di formazione e standardizzazione;

- contribuisce alle banche dati europee (ENCR- European Network of Cancer Registries, European Cancer Observatory) e internazionali (IACR- International Association of Cancer Registries, Cancer Incidence in Five Continents);
- fornisce i dati di sopravvivenza al progetto EURO CARE;
- fornisce i dati di incidenza al database EURO CIM;
- fornisce i dati di incidenza al database ACCIS;
- contribuisce e coordina il progetto multicentrico europeo per la sorveglianza dell'incidenza e della mortalità del melanoma maligno cutaneo;
- collabora allo studio sui tumori del collo dell'utero e della mammella nella popolazione immigrata in Italia e, in particolare, a Torino;
- cura l'edizione italiana della classificazione internazionale TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) dei tumori maligni.

## Registro Tumori Infantili

Il RTI raccoglie sistematicamente, fin dal 1967, dati di incidenza e di sopravvivenza relativi all'intero territorio regionale. I casi di tumore incidenti nei pazienti di età compresa tra 0 e 14 anni residenti in Piemonte vengono rilevati in modo attivo a intervalli regolari di due anni. Per ciascun caso viene periodicamente accertato lo stato in vita presso il comune di residenza. Vengono calcolati tassi di incidenza e di mortalità oltre a probabilità cumulative di sopravvivenza. La frequenza di secondi tumori viene misurata con survey periodiche presso i reparti e con l'esame dei file delle Schede di Dimissione Ospedaliera.

**Il Registro Tumori Infantili raccoglie i dati di incidenza e sopravvivenza fino ai 14 anni di età.**

Il RTI conduce, inoltre, studi sulla qualità di vita e secondi tumori dei lungo-sopravvivenenti, collaborando a ricerche sia su scala nazionale e internazionale sia in ambito locale.

Il RTI, oltre a partecipare al gruppo di lavoro europeo PanCare per lo studio degli effetti a lungo termine dei trattamenti del tumore pediatrico, collabora ai seguenti studi: AIRT, EURO CARE, ECLIS e ACCIS (banca dati sui tumori infantili presso l'International Agency for Research on Cancer).

## Registro Mesoteliomi Maligni

Il RMM, centro operativo regionale del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), persegue i seguenti principali obiettivi:

- analizzare l'incidenza del mesotelioma maligno della pleura e del peritoneo in Piemonte, con

disaggregazioni temporali e geografiche, per identificare eccessi che richiedano approfondimenti attraverso indagini di tipo analitico; i dati del registro vengono confrontati sistematicamente con quelli degli altri analoghi registri nazionali o internazionali;

- raccogliere le informazioni sulla storia lavorativa e residenziale, mediante intervista ai pazienti e/o ai loro familiari, per identificare le situazioni che possono avere comportato esposizione all'amianto e le modalità con cui questa può essere avvenuta.

**Il Registro Mesoteliomi Maligni stima l'incidenza del mesotelioma maligno della pleura e del peritoneo in Piemonte.**

Ulteriori obiettivi del RMM sono: favorire le procedure medico-assicurative per il riconoscimento di malattia professionale a favore delle persone affette da mesotelioma; studiare la sopravvivenza a livello di popolazione e le sue tendenze temporali; fornire assistenza agli studi clinici sul mesotelioma.

L'attività condotta dal RMM è di tipo continuativo ed è svolta per monitorare la frequenza di mesotelioma e definire la possibile esposizione ad amianto dei casi, prevista dal ReNaM, costituito presso l'INAIL ai sensi del D.Lgs. 81/2008.

L'aggiornamento delle rilevazioni routinarie rappresenta dunque un'attività permanente; i dati relativi all'incidenza e alla sopravvivenza vengono periodicamente aggiornati e pubblicati sul sito web del CPO Piemonte.

Il RMM collabora, inoltre, a studi sia su scala nazionale sia di interesse locale, regionale o istituzionale.

## Rete oncologica

L'articolazione svolge sia attività proprie sia una funzione di collegamento tra le diverse iniziative svolte dal CPO Piemonte, finalizzate al supporto della pianificazione e alla valutazione della qualità dell'assistenza oncologica regionale, e le istituzioni che esercitano un ruolo di governo in tale specifico ambito: Assessorato alla Sanità e Dipartimento Interaziendale Interregionale Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta (di seguito Rete).

Tra le funzioni specifiche dell'articolazione sono comprese:

- l'elaborazione periodica e la pubblicazione online dei dati epidemiologici descrittivi, aggiornati su base regionale, considerati più utili ai fini delle attività di monitoraggio dell'assistenza e della programmazione;
- la progettazione e la gestione di un sistema di monitoraggio della qualità basato su specifici indicatori di struttura e processo;
- la valutazione comparativa degli esiti assistenziali (tra istituti e per area di residenza) per una serie di interventi oncologici selezionati;
- il supporto alla conduzione di attività di audit clinici a diversi livelli e su specifici progetti per patologia.

Inoltre, l'articolazione è direttamente responsabile di diversi progetti o attività correnti inquadrati in altre articolazioni del CPO, in particolare Epidemiologia clinica e Registro tumori.

## Analisi descrittive

L'assistenza oncologica in Piemonte è descritta attraverso l'uso dei principali flussi di dati correnti disponibili su scala regionale che, essendo rilevati per scopi prevalentemente amministrativi, presentano notevoli limiti di qualità e completezza delle informazioni di interesse clinico.

Trattandosi, tuttavia, di dati sistematici e standardizzati è possibile ottenere una buona tempestività nella produzione di diversi indicatori e una sostanziale confrontabilità delle informazioni nel tempo e tra le strutture. Per poter pubblicare il set completo di tabelle previste (inclusa la mobilità passiva) è necessario acquisire i dati completi dell'attività di un intero anno (di norma nella seconda metà dell'anno successivo) ed eseguire una serie di controlli ed elaborazioni: in tal modo la pubblicazione dell'intero set di tabelle e indicatori, che il CPO mette a disposizione sul proprio sito web avviene dopo circa nove mesi dalla conclusione dell'anno di riferimento.

**I dati  
sull'assistenza  
oncologica in  
Piemonte elaborati  
e aggiornati  
dal CPO sono  
accessibili sul sito  
[www.cpo.it](http://www.cpo.it).**

Le fonti dei dati principalmente utilizzate per descrivere l'assistenza oncologica sono le Schede di

Dimissione Ospedaliera (SDO) e l'archivio delle prestazioni ambulatoriali più rilevanti in ambito oncologico, come i trattamenti di chemioterapia (con una parte, ancora in fase sperimentale, di valutazione dei farmaci utilizzati) e di radioterapia e l'uso della tomografia a emissione di positroni (PET). Attualmente sono disponibili i dati relativi al periodo 2009-2016.

Le elaborazioni disponibili descrivono l'assistenza erogata dalle strutture del Servizio Sanitario Regionale (incluse quelle del settore privato accreditato), indipendentemente dalla residenza degli utenti, oppure l'assistenza erogata ai residenti in Piemonte, anche fuori regione.

L'attività di assistenza degli istituti regionali è descritta in termini di volumi di ricoveri e prestazioni erogate ed è pertanto comprensiva di quella a favore dei residenti fuori regione (mobilità attiva).

L'assistenza ricevuta dai residenti in Piemonte è descritta attraverso i tassi di ospedalizzazione, di giornate di ricovero e di prestazioni consumate ed è comprensiva della quota di attività erogata presso strutture sanitarie fuori regione (mobilità passiva).

Sono attualmente in fase di sviluppo elaborazioni finalizzate alla descrizione dell'attività rispetto alla ripartizione degli istituti regionali in centri hub e altri centri, per ciascuna tipologia di tumore, secondo quanto previsto dalla DGR n. 51-2485 del 23.11.2015, che prevede una rivalutazione a due anni dell'applicazione delle indicazioni organizzative.

I dati sull'assistenza rappresentano un importante completamento del quadro epidemiologico descrittivo sull'oncologia fornito dal Registro Tumori Piemonte del CPO che produce dati relativi all'incidenza, prevalenza, sopravvivenza e mortalità per le diverse sedi tumorali (si veda articolazione Registro tumori).

### Gli indicatori di monitoraggio

**Gli indicatori calcolati centralmente dal CPO garantiscono elevati livelli di completezza, standardizzazione e confrontabilità.**

La Rete si è dotata di un sistema di indicatori per il monitoraggio della qualità dell'assistenza da parte delle strutture che ne fanno parte, che ha identificato indicatori di struttura, processo ed esito per ciascuna sede tumorale. Tali indicatori sono stati identificati e discussi nell'ambito dei Gruppi per patologia della Rete stessa. Alcuni indicatori possono essere calcolati centralmente dal CPO, attraverso i dati amministrativi regionali, garantendo un più elevato livello di completezza, standardizzazione e confrontabilità; altri, che necessitano invece di informazioni cliniche di dettaglio non disponibili nei flussi di dati correnti (ad es. referti Anatomia patologica, atto operatorio), devono essere ricavati a livello locale.

Vi sono poi indicatori che in una prima fase vengono calcolati a entrambi i livelli per effettuare una validazione dei metodi.

L'attuale programma di lavoro per lo sviluppo e la validazione del sistema di indicatori si articola secondo le seguenti linee di intervento:

- definizione operativa degli indicatori:
  - razionale, evidenze alla base dell'indicatore;
  - popolazione sulla quale misurare l'indicatore;
  - definizione dell'evento (codici, altri criteri);
  - scelta del periodo temporale di misurazione;
  - metodi statistici di calcolo (eventuale standardizzazione);
  - scelta dei valori standard;
  - modalità di rappresentazione (tabelle, grafici) e periodicità invio;
- messa a punto sia del sistema di rilevazione e invio dei dati rilevabili localmente attraverso templates standardizzati, sia del sistema di elaborazione centrale e restituzione (feedback) degli indicatori;
- periodo di test con rilevazione in parallelo per alcuni indicatori.

## La valutazione comparativa degli esiti

Al fine di condurre valutazioni comparative tra le strutture eroganti, gli indicatori di esito richiedono un aggiustamento delle analisi per la complessità della casistica trattata. Pertanto, la loro elaborazione viene effettuata centralmente utilizzando appropriati modelli statistici. La bassa numerosità degli eventi rende necessario analizzare periodi temporali di tre anni congiuntamente (attualmente sono disponibili per 2010-2012 e 2013-2015).

**L'impianto analitico della valutazione degli esiti è armonizzato con quello del Programma Nazionale Esiti.**

Gli esiti finora analizzati sono stati: mortalità a 30 e 90 giorni dall'intervento per le strutture eroganti; mortalità a un anno dall'intervento per le strutture eroganti e le Aziende Sanitarie Locali di residenza. L'impianto analitico è armonizzato con quello del Programma Nazionale Esiti, per consentire una parziale comparabilità dei risultati, ma include un maggiore numero di strutture e di indicatori per i tumori valutati.

Le sedi attualmente valutate sono state: i tumori gastrointestinali (colon, retto, esofago, pancreas, stomaco), il tumore del polmone, il tumore della vescica e i tumori del sistema nervoso centrale (benigni, maligni e metastasi).

Il sistema verrà ampliato includendo ulteriori sedi tumorali (epatocarcinoma, corpo dell'utero, linfomi e leucemie) e nuovi indicatori di esito, in particolare i re-interventi nel breve periodo (inizialmente per colon, retto, stomaco, vescica, prostata). Ulteriori analisi includeranno l'andamento temporale e le eventuali differenze tra i centri hub rispetto agli altri erogatori.

## Supporto alla conduzione di attività di audit clinico

Per supportare la diffusione dell'uso degli strumenti di valutazione tra gli operatori della Rete, è stato sviluppato un modello integrato di audit locali e di audit & feedback (A&F) regionale.

Rispetto alla realizzazione di audit clinici locali, il CPO svolge un'attività di formazione, su richiesta della Rete, rivolta ai referenti dei Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) per i diversi tumori nonché ai responsabili della qualità delle Aziende Sanitarie, circa i metodi dell'audit clinico locale. L'obiettivo è di rendere gli operatori autonomi nell'organizzazione degli audit clinici su temi da affrontare in base a priorità locali. Per la fase operativa il CPO è a disposizione per tutto quanto attiene al supporto metodologico.

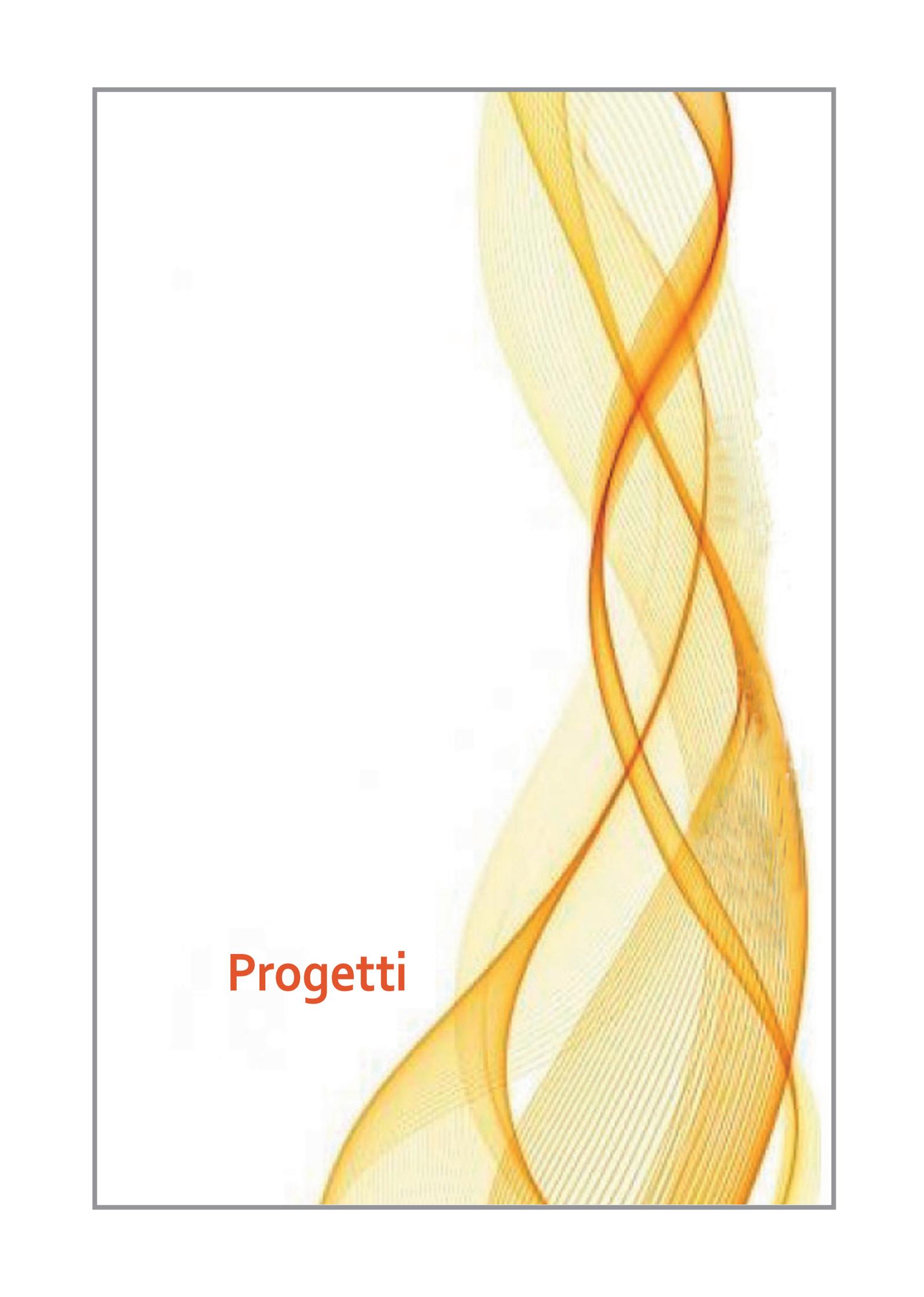
**Il CPO supporta la diffusione dell'uso di strumenti di valutazione attraverso un modello integrato di audit locali e di audit & feedback regionale.**

Il CPO collabora alla realizzazione e al mantenimento di alcuni database clinici per specifici tumori, che consentono una raccolta standardizzata e analitica di dati clinici, inseriti nel sistema direttamente dagli operatori, con periodici controlli centrali sulla qualità del dato. In particolare, sono attivi i database per i tumori della mammella (SQTM) e del colon (SQTC), sviluppati inizialmente a partire dall'attività di screening.

Attraverso l'applicazione web [www.epiclin.it](http://www.epiclin.it) sono inoltre disponibili: un database sul tumore del pancreas, il Registro nazionale dei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica (LMC), il database regionale delle Sindromi Mielodisplastiche (SMD) e, anche con finalità di ricerca, il database dello studio START (Sorveglianza attiva o trattamento radicale alla diagnosi per tumori della prostata a basso rischio), che include diversi aspetti di valutazione della qualità dell'assistenza.

Attualmente è in fase di sviluppo un database regionale per i tumori neuroendocrini come sviluppo e aggiornamento di una precedente esperienza. Inoltre, è in corso, a livello regionale, un audit clinico per i tumori ovarici, basato sull'approccio dell'A&F, ovvero l'elaborazione e l'invio periodico di indicatori di processo e di esito calcolati a partire dai dati raccolti dai singoli centri, con indicazioni su criticità e possibili interventi da realizzarsi a livello locale o regionale.

A seguito dell'ottenimento di un finanziamento da parte del Ministero della Salute (Ricerca Sanitaria Finalizzata 2016), per la durata di tre anni, tale audit sarà incluso in una più estesa attività di valutazione dell'efficacia dello strumento dell'A&F, con il coinvolgimento della Rete e l'estensione del metodo ad altre patologie oncologiche.



**Progetti**



## Progetti 2017/18

Le iniziative condotte dal CPO Piemonte vengono qui descritte tramite schede riassuntive, ognuna delle quali riguarda una linea di lavoro che può consistere nell'adempimento continuativo a un compito istituzionale oppure fare capo a uno specifico progetto di studio. In molti casi le attività descritte dalle schede coinvolgono più articolazioni del CPO: a questo proposito l'assegnazione delle schede-progetto a una particolare articolazione non è una rigida attribuzione di merito, ma la conseguenza della necessità pratica di identificare l'articolazione con la maggiore attinenza tematica.

Epidemiologia eziologica		
4.001	Rischio di mesotelioma maligno ed esposizione ambientale e lavorativa ad amianto	43
4.002	Studi su particolari coorti di esposti ad amianto in Piemonte e in Italia	45
4.003	Incidenza, eziologia e prognosi dei mesoteliomi in Piemonte	47
4.004	Alimentazione e rischi di cancro: studio prospettico EPIC	49
4.006	Studio europeo sui tumori rari	51
4.009	Studio multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori infantili linfomoidi e dei neuroblastomi (SETIL)	53
4.018	Studio GEM: un modello per la suscettibilità genetica - Fase 2: sopravvivenza dei soggetti GEM	55
4.021	Studio di coorti di lavoratori dell'industria della gomma	57
4.023	Biologia molecolare dei mesoteliomi maligni	59
4.025	Tumori dell'endometrio, alimentazione, peso corporeo e interazioni geni-ambiente	61
4.028	Fattori ambientali e suscettibilità genetica nell'eziologia dei tumori del capo e del collo: studio epidemiologico multicentrico europeo	63
4.033	Coorte di nuovi nati basata su web: il progetto NINFEA	65
4.042	GENE-RAD: studio multicentrico europeo sul rischio di tumore maligno della mammella associato a radiazione in età giovanile e caratteristiche genetiche	67
4.051	Studio caso-controllo sui determinanti genetici e ambientali del tumore della vescica	69
4.053	Synergy	71
4.054	Tumore del testicolo: studio caso-controllo in Piemonte e studi collaborativi	73
4.055	Frequenza e infettività di HCV-RNA nei linfociti di soggetti con patologie non correlate a HCV	75
4.058	Studio europeo multicentrico di coorte sugli effetti di lungo termine dell'inquinamento atmosferico (ESCAPE) - Centro di Torino	77
4.060	Metilazione del DNA nel tessuto prostatico tumorale e non tumorale come marker di sviluppo e progressione del tumore della prostata	79
4.061	MOBI-Kids: rischio di tumore cerebrale da esposizione alle radiofrequenze durante l'infanzia e l'adolescenza. Uno studio multicentrico internazionale	81
4.065	Studio Piccolipiù: arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nuovi nati	83
4.066	Stato di metilazione di HLA-G, infezione da HPV e neoplasie cervicali: studio caso-controllo condotto su una popolazione brasiliana	85
4.068	Infezione virale e immunodepressione nell'eziologia dei tumori cutanei	87
4.069	Applicazione dei metodi dell'inferenza causale	89
4.071	Studio multicentrico italiano sui linfomi non Hodgkin	91
4.073	Uso di Big data in Epidemiologia ambientale e occupazionale (BEEP)	93

<b>Epidemiologia clinica</b>		
5.002	Evidence-Based Medicine e qualità dell'assistenza ospedaliera	95
5.006	Linee guida regionali per l'oncologia e audit clinico-organizzativi	97
5.011	Studio HOT (Hormones Opposed by Tamoxifen)	99
5.016	Centro per i trial clinici e progetto EPICLIN	101
5.017	Descrizione dell'attività di ricovero e della mobilità sanitaria nell'area del Piemonte Orientale (Quadrante 2): analisi dei dati rilevati con la Scheda di Dimissione Ospedaliera	103
5.019	Valutazione economica e di qualità negli studi di epidemiologia clinica	105
5.025	Valutazione degli esiti estetici nelle pazienti operate per lesioni mammarie	107
5.026	Studio randomizzato placebo controllato sulla prevenzione di ricorrenze con tamoxifen a basse dosi in donne con neoplasia intraepiteliale della mammella	109
5.027	Ecografia toracica nei pazienti con dispnea nel Dipartimento di Emergenza	111
5.028	Registro Trapianti Renali dell'AOU Maggiore della Carità di Novara	113
5.029	Sorveglianza attiva o trattamento radicale alla diagnosi per tumori della prostata a basso rischio. Studio epidemiologico multicentrico nella Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta (START)	115
5.030	Conduzione di audit clinici della qualità dell'assistenza nella Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta: il trattamento del tumore ovarico	117
5.032	Supporto alla ricerca clinica svolta presso l'Ospedale "Maggiore della Carità" di Novara	119
5.033	Impatto della restrizione calorica e dell'attività fisica adattata in pazienti con cancro della mammella in fase preoperatoria	121
5.034	Progetto Rhapsody (IMI2): valutazione del rischio di insorgenza e di progressione del diabete di tipo 2 per consentire una modificazione della patologia	123
5.035	Valutazione comparativa di diverse strategie di interventi di Audit & Feedback nel miglioramento della qualità e dell'equità dell'assistenza oncologica regionale	125
5.036	La valutazione dei farmaci oncologici	127

<b>Prevenzione primaria</b>		
1.001	Prevenzione primaria: stima dei casi di cancro potenzialmente prevenibili in Piemonte mediante attività di prevenzione primaria. Revisione dell'efficacia di interventi di prevenzione primaria per modificare abitudini e stili di vita a rischio	129
1.002	Archivio cancerogeni	131
1.004	DIANA 5. Studio randomizzato e controllato per valutare l'efficacia della dieta e dell'attività fisica nella riduzione del rischio di recidiva di carcinoma mammario sulla base di parametri ormonali e/o metabolici	133
1.007	STI.VI. Studio pilota di valutazione di interventi di prevenzione primaria nella popolazione invitata nei programmi di screening mammografico e coloretale	135
1.008	In rete per un ambiente sanitario senza fumo	137
1.009	Realizzazione e diffusione della IV edizione del Codice Europeo contro il Cancro	139
1.010	Piano Regionale di Prevenzione - Azione 10.2.1 - Laboratorio della Prevenzione	141
1.011	SMART: Strategie innovative per Migliorare le Abitudini di vita e Ridurre l'incidenza di Tumori e di altre malattie croniche non trasmissibili	143
1.012	Commissione Prevenzione della Rete Oncologica e Rete per la Prevenzione	145

<b>Prevenzione secondaria</b>		
<b>3.001</b>	Prevenzione Serena - Programma regionale di screening dei tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto	<b>147</b>
<b>3.002</b>	Valutazione di processo e impatto per lo screening del cervicocarcinoma	<b>149</b>
<b>3.003</b>	Monitoraggio e valutazione corrente di progetti di promozione della qualità nei programmi regionali di screening mammografico	<b>151</b>
<b>3.004</b>	Monitoraggio di indicatori di qualità della diagnosi e del trattamento del carcinoma mammario	<b>153</b>
<b>3.005</b>	Studio multicentrico controllato e randomizzato di valutazione di efficacia dello screening sigmoidoscopico nella prevenzione del carcinoma coloretale (SCORE)	<b>155</b>
<b>3.008</b>	Confronto tra diverse politiche di screening per il cancro coloretale. Progetto dimostrativo a Torino e studio multicentrico italiano - SCORE <sub>2</sub>	<b>157</b>
<b>3.011</b>	Confronto di diverse metodiche di screening dei tumori colorettali. Valutazione della colonscopia come test di screening - SCORE <sub>3</sub>	<b>159</b>
<b>3.012</b>	Costruzione di un database di dati individuali per la valutazione dello screening mammografico in Europa - Progetto DWH nazionale di screening	<b>161</b>
<b>3.014</b>	Interventi di prevenzione secondaria dei tumori della cervice uterina e della mammella nel cantone di Zenica-Doboj (Bosnia Erzegovina)	<b>163</b>
<b>3.016</b>	Impatto dello screening sull'incidenza e sulla mortalità per tumore della mammella	<b>165</b>
<b>3.018</b>	Prevenzione Serena. Integrazione anche nella prevenzione. La prevenzione dei tumori femminili nelle donne straniere in Piemonte	<b>167</b>
<b>3.026</b>	Utilizzo della colonscopia virtuale come test di screening dei tumori colorettali. Confronto con la sigmoidoscopia	<b>169</b>
<b>3.028</b>	Service per la valutazione di processo e di impatto dei programmi regionali di screening mammografico, cervicale e del colon-retto	<b>171</b>
<b>3.033</b>	Progetto Proteus Donna. Lettura a distanza delle mammografie digitali e studio sperimentale randomizzato sull'utilizzo della tomosintesi (DBT) per lo screening del tumore della mammella	<b>173</b>
<b>3.036</b>	Lo screening dei tumori e la diagnosi precoce nei Paesi del Mediterraneo	<b>175</b>
<b>3.037</b>	Valore predittivo di criteri combinati per la personalizzazione dello screening mammografico e nuove opportunità offerte da marcatori molecolari circolanti (Studio Andromeda)	<b>177</b>
<b>3.039</b>	Valutazione dell'accuratezza della videocapsula del colon (PillCam Colon <sub>2</sub> ) in un contesto di screening. Studio prospettico italiano	<b>179</b>
<b>3.040</b>	Coordinamento attività di screening oncologico Programma 5 (ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU "Maggiore della Carità" di Novara)	<b>181</b>
<b>3.041</b>	Tailored breast screening (TBS) in donne di 45-49 anni: uno studio randomizzato di popolazione e di non-inferiorità	<b>183</b>
<b>3.042</b>	Valutazione dell'accuratezza della colonscopia con tecnologia Full Spectrum (FUSE) in un contesto di screening. Studio prospettico italiano	<b>185</b>
<b>3.043</b>	Lo screening per il cancro nell'Unione Europea. Una survey del CPO Piemonte con l'International Agency for Research on Cancer	<b>187</b>
<b>3.044</b>	Women's Right To Health - The WoRTH project	<b>189</b>
<b>3.045</b>	Identificazione e confronto di profili di miRNA nel plasma e nelle feci e della composizione del microbioma fecale di soggetti aderenti al programma di screening dei tumori del colon: come la dieta e lo stile di vita possano influenzare una disregolazione	<b>191</b>
<b>3.046</b>	Valutazione della partecipazione e degli esiti nelle donne straniere invitate ai programmi di screening cervicale e mammografico in Piemonte	<b>193</b>

3.047	Promozione della qualità in endoscopia digestiva; sviluppo di indicatori di performance	195
3.048	Valutazione dell'efficacia di protocolli di sorveglianza post-polipectomia nel ridurre l'incidenza di cancro coloretale a 10 anni	197
3.049	Tumore al seno e screening: studio su uno strumento informativo per una scelta consapevole	199
3.050	MyPeBS (My Personal Breast Screening): studio randomizzato di comparazione dello screening del tumore mammario stratificato sul rischio versus lo screening standardizzato in donne europee di età compresa tra i 40 e i 74 anni	201
3.051	EU-TOPIA	203
3.052	Marker biologici per la gestione delle donne HPV positive	205
3.053	Analisi pooled dei dati dei trial randomizzati europei e sviluppo di un modello matematico	207
3.054	Screening con HPV nelle donne più giovani e screening nelle donne vaccinate	209
3.055	Esecuzione della biopsia in colposcopia e rischio di cancro invasivo	211
3.056	Dimensioni delle lesioni precancerose trovate con test HPV e con citologia	213

### Registro tumori

2.001	Incidenza dei tumori nella popolazione piemontese	215
2.002	Sopravvivenza: aggiornamento del follow-up, analisi, divulgazione dei risultati e contributi a studi collaborativi	217
2.003	Registrazione della mortalità tumorale nella Regione Piemonte	219
2.006	Follow-up della coorte EPIC-Torino: end point di stato in vita, causa di morte e incidenza tumorale	221
2.007	Registro Tumori Infantili del Piemonte	223
2.011	Qualità di vita dei lungo-sopravvissuti dopo tumore infantile	225
2.016	Produzione di indicatori di prevalenza dei tumori nella popolazione torinese	227
2.023	I tumori nella popolazione immigrata in Piemonte dall'estero. Stima della frequenza nel prossimo decennio	229
2.029	Indicatori di processo e di risultato dei programmi di screening	231
2.032	Stima dell'incidenza, prevalenza e sopravvivenza dei principali tumori in Piemonte	233
2.034	PanCareSurFup. Follow-up e assistenza a lungo termine dei sopravvissuti a tumore in età pediatrica (0-19 anni)	235
2.038	Classificazione TNM dei tumori maligni, VIII edizione 2017: edizione italiana e sua promozione	237

### Rete oncologica

6.001	Uso dei dati epidemiologici per la programmazione e la valutazione dell'assistenza oncologica	239
6.003	Valutazione degli esiti del programma quadriennale di formazione permanente e aggiornamento nell'ambito della Rete Oncologica sul carcinoma mammario	241
6.004	Programma quadriennale di formazione permanente e aggiornamento nell'ambito della Rete Oncologica sul carcinoma mammario. Progetto di creazione di un sito formativo di presentazione di casi clinici e relativo materiale bibliografico suddiviso per patologie	243
6.005	Lo studio FUCSAM: follow up oncologico e stili di vita per pazienti con pregresso tumore della mammella e del colon-retto – Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta	245

## Rischio di mesotelioma maligno ed esposizione ambientale e lavorativa ad amianto

Responsabile del progetto Corrado Magnani

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo primario è studiare la relazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma maligno della pleura, con speciale attenzione alle esposizioni lavorative atipiche, a quelle non lavorative e all'approfondimento sulla distribuzione spaziale del rischio di malattia intorno a fonti di esposizione ambientale. La valutazione del rischio legato all'esposizione ambientale ad amianto viene effettuata tenendo conto dell'esposizione domestica e lavorativa.

I dati di base sono prodotti da una serie di studi caso-controllo condotti nelle aree piemontesi a più alta incidenza di mesotelioma. Sono stati completati in passato:

- uno studio caso-controllo di popolazione nella ASL di Casale Monferrato (casi incidenti 1987-1994);
- un successivo studio a Casale Monferrato e nell'area di Torino (studio multicentrico internazionale, casi incidenti 1995-1997);
- un ulteriore studio relativo ai casi incidenti 2001-2006 nell'area dell'ex ASL di Casale Monferrato e a quelli 2005-2010 in provincia di Torino;
- un quarto studio sui casi incidenti nel 2013 tra i residenti nell'area dell'ex ASL di Casale Monferrato e in provincia di Torino, che rientra in uno studio multicentrico italiano (MISEM) di cui il CPO Piemonte è capofila. MISEM, a sua volta, fa parte del programma di ricerca collaborativa INAIL BRIC ID 55 (vedi anche scheda 1.002).

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il progetto utilizza la metodologia caso-controllo. I casi sono rilevati in collaborazione con il Registro Mesoteliomi Maligni. I controlli dagli archivi del SSN, con appaiamento per età e sesso.

I dati di base per la valutazione sono forniti dalle storie lavorative e abitative dei casi e dei controlli. Ogni circostanza di esposizione, lavorativa o extra-lavorativa, è associata a un indicatore quantitativo, permettendo il calcolo dell'esposizione cumulativa e di altri indici, quali durata e intensità media.

La stima del rischio di mesotelioma viene condotta con metodi di analisi multivariata, in modo da controllare per l'effetto di confondenti.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Analisi principali dei dati dello studio 2001-2006: completate.

Identificazione e intervista dei casi e dei controlli dello studio 2013: completate, analisi in corso.

Sono in corso ulteriori analisi dei dati relativi al set di casi e controlli del periodo 2001-2006, mentre i risultati delle analisi principali sono stati pubblicati.

Le indagini sui casi 1987-1994 e 1995-1997 avevano definito l'andamento spaziale del rischio di mesotelioma, decrescente con centro sullo stabilimento ETERNIT a Casale Monferrato. Analogamente

andamento decrescente all'aumentare della distanza di residenza da attività industriali dell'amianto era presente nel pool di popolazioni che hanno partecipato allo studio multicentrico europeo.

Sono stati individuati alcuni clusters di casi entro Casale Monferrato, che potranno essere approfonditi su una serie più numerosa di soggetti. Tali clusters, tuttavia, non sono tali da alterare sostanzialmente l'andamento spaziale secondo un modello che considera la distanza dallo stabilimento quale principale fattore di variazione.

Il rischio di mesotelioma pleurico è proporzionale all'esposizione cumulativa all'amianto, indipendentemente da quale sia la fonte (professionale o meno) di esposizione.

### **Collaboratori**

Milena Maule, Benedetto Terracini, Dario Mirabelli, Carol Brentisci, Daniela Ferrante, Sara Tunesi, Manuela Gangemi.

### **Risorse e finanziamento**

I precedenti studi caso-controllo hanno ricevuto finanziamenti CEE ("Europa contro il Cancro"), ISPEL e AIRC. MISEM ha ricevuto un finanziamento dal programma Ministero della Salute - CCM 2012 e BRIC ID 55 è finanziato da INAIL.

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2017; 405: 38-45.
- Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, et al. Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2016; 73: 147-53.
- Magnani C, Bianchi C, Chellini E, et al. III Italian Consensus Conference on Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Epidemiology, Public Health and Occupational Medicine related issues. Med Lav* 2015; 106: 325-32.
- Tunesi S, Ferrante D, Mirabelli D, et al. Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1129-35.
- Pinto C, Novello S, Torri V, et al. Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 328-39.
- Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202.
- Presentazione dei risultati al convegno IMIG 2014 e 2016.

## Studi su particolari coorti di esposti ad amianto in Piemonte e in Italia

**Responsabile del progetto Corrado Magnani**

**Coordinamento Istituto Superiore di Sanità (studio multicentrico)**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Nel contesto del monitoraggio sull'andamento dell'epidemia di mesotelioma in Italia e in aree di particolare interesse (programma SENTIERI dell'Istituto Superiore di Sanità-ISS), è di particolare rilevanza la frequenza di patologia da amianto tra gli ex dipendenti ETERNIT e le loro mogli, tra gli ex minatori di crisotilo e in altre coorti di lavoratori esposti ad amianto.

Negli anni più recenti è emersa l'importanza dello studio di coorti con periodi di osservazione molto lunghi (40 anni e oltre) per valutare l'andamento del rischio di patologia dopo latenze così lunghe e dopo la cessazione dell'esposizione.

Il programma si articola in diversi progetti:

- la sorveglianza dell'epidemia di mesotelioma maligno nella zona di Casale Monferrato (coorti degli ex-dipendenti ETERNIT e delle loro mogli);
- lo studio della mortalità degli ex minatori di crisotilo;
- lo studio di coorte dell'industria del cemento amianto di Broni (PV);
- uno studio pooled dei lavoratori ex-esposti ad amianto in Italia, con uno studio multicentrico in cui includere un ampio numero di coorti italiane, con oltre 50mila esposti, finalizzato a valutare l'andamento del rischio di mesotelioma e altre patologie dopo lunga latenza e dopo la cessazione dell'esposizione.

Gli studi di coorte di Casale (con aggiornamento al 2009) hanno contribuito a uno studio pooled pubblicato su Thorax e che ha osservato un rallentamento della crescita del rischio di mesotelioma pleurico, ma non per quello peritoneale, dopo 40 anni di latenza.

### Materiali, metodi e risultati attesi

I metodi per gli studi di coorte si basano sull'accertamento dello stato in vita presso le anagrafi dei comuni di residenza e l'acquisizione delle cause di morte presso le Aziende Sanitarie Locali che le detengono. L'esposizione è definita in base ai dati sul periodo lavorativo e, se disponibili, sulle mansioni svolte e sui livelli di esposizione. Si tratta di metodi impiegati routinariamente in questo tipo di indagini.

Le analisi degli studi di coorte sono condotte in modo da valutare l'andamento del rischio di patologia neoplastica con la durata di esposizione, la latenza e il tempo dalla cessazione dell'attività in azienda.

L'insieme delle coorti pooled comprende oltre 50mila lavoratori (6mila donne), di cui si è completato il follow-up di mortalità, con oltre 1,5 milioni di persone-anno. Si sono osservati 750 decessi per mesotelioma.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il follow-up dei diversi studi è stato completato. E' in corso l'approfondimento sulle stime di esposizione.

In particolare:

- follow-up coorte lavoratori esposti a crisotilo: completato;

- follow-up coorte pool di ex esposti (comprensiva di ETERNIT e mogli): completata, articolo in preparazione;
- follow-up della coorte di Broni: completata, articolo sottoposto per pubblicazione;
- follow-up della coorte pooled italiana: completata, articolo sottoposto per pubblicazione.

Rilevazione dei nuovi casi incidenti, in collaborazione con il Registro Mesoteliomi Maligni del Piemonte (vedi scheda 4.003).

Tra i principali risultati emersi, gli studi di coorte hanno confermato l'aumento di mortalità per le patologie asbesto correlate, come atteso.

Il trend di mortalità per tumori pleurici mostra una flessione dopo latenze lunghe oltre 40 anni, corroborando quindi l'ipotesi di un rallentamento dell'incremento di rischio.

### **Collaboratori**

Daniela Ferrante, Tiziana Cena, Dario Mirabelli, Enrico Oddone, Sara Tunesi, Benedetto Terracini.

### **Risorse e finanziamento**

Lo studio è stato finanziato dalla ASL 21. La sorveglianza epidemiologica degli ex esposti ad amianto è oggetto di finanziamento nell'ambito di un programma Ministero della Salute-CCM 2012 (capofila Regione Lazio, collaboratori: CPO Piemonte e Centro Sanitario Amianto della ASL AL).

Il pool degli studi di coorte ha ricevuto un finanziamento parte del progetto "Amianto" dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Ferrante D, Chellini E, Merler E, et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med.* 2017; 74: 887-898.
- Oddone E, Ferrante D, Tunesi S, Magnani C. Mortality in asbestos cement workers in Pavia, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med* 2017; 60: 852-866.
- Magnani C, Ancona L, Baldassarre A, et al. [Time trend in mesothelioma and lung cancer risk in asbestos workers in Italy]. *Epidemiol Prev* 2016; 40: 64-7.
- Reid A, de Klerk NH, Magnani C, et al. Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax* 2014; 69: 843-50.
- Oddone E, Ferrante D, Cena T, Tunesi S, Amendola P, Magnani C. [Asbestos cement factory in Broni (Pavia, Italy): a mortality study]. *Med Lav* 2014; 105: 15-29.
- Pinto C, Novello S, Torri V, et al. Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 328-39.
- Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202.

## Incidenza, eziologia e prognosi dei mesoteliomi in Piemonte

Responsabile del progetto Dario Mirabelli

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Misurare l'incidenza del mesotelioma maligno e definire l'esposizione ad amianto dei casi, attraverso la raccolta di informazioni anamnestiche sull'esposizione ad amianto e la loro valutazione.

Fornire i dati richiesti dal Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), costituito presso l'INAIL ai sensi del D.Lgs. 81/2008, essendo il Registro dei Mesoteliomi Maligni del Piemonte (RMM) il centro operativo regionale del ReNaM.

Valutare la sopravvivenza dei casi, la sua relazione con le loro caratteristiche e descrivere le modalità di assistenza e trattamento.

Contribuire al raggiungimento degli obiettivi del Piano Regionale per la Prevenzione, azione 6.2.2. (coordinare i sistemi di registrazione di tumori ad alta frazione eziologica e attivare un sistema orientato all'emersione dei tumori a bassa/media frazione eziologica).

### Materiali, metodi e risultati attesi

L'attività del RMM si svolge in modo continuativo attraverso la raccolta delle segnalazioni, completata dalla successione di più fasi di ricerca attiva.

- Rilevazione dei casi con diagnosi istologica o citologica presso i reparti di chirurgia toracica, di pneumologia e i servizi di Anatomia patologica del Piemonte. La ricerca ordinariamente ha cadenza settimanale e coinvolge gli ospedali dove sono concentrate risorse specializzate nella diagnosi e nel trattamento del mesotelioma. In tutti gli ospedali della Regione viene effettuata una rilevazione supplementare annuale attraverso gli archivi dei servizi di Anatomia patologica.
- Identificazione dei casi di mesotelioma non documentati da un esame isto- o citologico, sulla base dell'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e delle certificazioni di morte. Sono selezionati dagli archivi SDO e, in parte, dall'archivio delle cause di morte i casi con codice diagnosi corrispondenti alle neoplasie primitive della pleura e del peritoneo o ai mesoteliomi. Per i casi non già noti al Registro viene richiesta e valutata la documentazione clinica.

I casi sono intervistati per raccogliere informazioni sulle loro esposizioni, come richiesto dalle linee guida del ReNaM.

Per tutti i casi viene periodicamente aggiornato lo stato in vita mediante ricerca anagrafica, in modo da determinare la sopravvivenza dopo la diagnosi. Sono raccolte e registrate informazioni sui principali predittori della sopravvivenza: condizioni generali, comorbidità, stadio e trattamento.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Progresso attuale dei lavori.

- Rilevazione nuovi casi incidenti negli ospedali e reparti ad alta specializzazione per la diagnosi e la cura del mesotelioma: attività svolta in modo continuo nel 2017.
- Intervista dei casi: attività svolta in modo continuo nel 2017.

- Rilevazione sistematica degli esami isto- e citologici presso i servizi di Anatomia patologica, fino al 31/12/2016: in corso.
- Estrazione dei ricoveri 2015 di possibili casi dagli archivi SDO e valutazione della loro documentazione clinica: completata.
- Analisi dei tassi di incidenza di mesotelioma a tutto il 2015: completata.
- Studio di sopravvivenza dei casi a tutto il 2015: completata.
- Valutazione delle esposizioni dei casi a tutto il 2015: completata.
- Trasmissione dati a tutto il 2014 al ReNaM: completata.
- Pubblicazione statistiche a tutto il 2015 sul sito web CPO: in preparazione.

L'incidenza di mesotelioma maligno della pleura è aumentata costantemente fino al 2010 circa per poi stabilizzarsi, sia negli uomini che nelle donne. L'incidenza di mesotelioma peritoneale è assai inferiore e stabile.

### **Collaboratori**

Manuela Gangemi, Carol Brentisci, Antonella Stura, Milena Maule, Marco Gilardetti.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, et al. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 2017 doi: 10.1136/oemed-2016-104119.
- Corfiati M, Scarselli A, Binazzi A, et al. Epidemiological patterns of asbestos exposure and spatial clusters of incident cases of malignant mesothelioma from the Italian national registry. *BMC Cancer* 2015; 15: 286.
- Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, et al. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues. *Occup Environ Med* 2015; 72: 648-655.
- Nicita C, Buzzoni C, Chellini E, et al. A comparative analysis between regional mesothelioma registries and cancer registries: results of the ReNaM-AIRTUM project. *Epidemiol Prev* 2014; 38: 191-9.
- Binazzi A, Scarselli A, Corfiati M, et al. Epidemiologic surveillance of mesothelioma for the prevention of asbestos exposure also in non-traditional settings *Epidemiol Prev* 2013; 37: 35-42.
- Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202.

Ulteriori pubblicazioni sono riportate nella scheda 4.001.

## Alimentazione e rischi di cancro: studio prospettico EPIC

Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote

Coordinamento Imperial College, Londra (studio multicentrico europeo)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) è uno studio europeo avviato nel 1993 al fine di indagare i rapporti tra alimentazione e tumori. Lo studio ha poi ampliato i propri obiettivi, includendo nell'analisi le interazioni geni e ambiente nello sviluppo di patologie croniche tra le quali i tumori, malattie cerebro e cardiovascolari, diabete, malattie neurologiche, malattie infiammatorie dell'intestino e malattie autoimmuni.

Lo studio è multicentrico e comprende le coorti reclutate in nove Paesi europei per un totale di circa 400mila partecipanti adulti sani.

### Materiali, metodi e risultati attesi

A marzo 1998 si è concluso il reclutamento di circa 47mila soggetti in Italia di età 35-64 anni, reclutati nelle aree di Torino (10.604), Firenze, Napoli, Ragusa e Varese.

I volontari hanno compilato un questionario contenente le immagini dei piatti più frequentemente consumati, volto a rilevare i consumi abituali dei principali cibi nel corso dell'ultimo anno e un questionario su abitudini personali e altre esposizioni (fumo, esposizioni lavorative, abitudini riproduttive, patologie precedenti ecc.). Inoltre, a un sottoinsieme casuale di circa il 10% dei volontari è stata somministrata un'intervista "24-ore" che mira alla rilevazione dettagliata dei consumi alimentari delle 24 ore precedenti. Per tutti i volontari sono state raccolte le misure antropometriche, la pressione arteriosa e il polso e un campione di sangue conservato in aliquote in azoto liquido.

I volontari, che hanno tutti firmato un modulo di consenso informato, vengono seguiti tramite linkage periodici con i registri tumori, gli archivi sanitari correnti, la documentazione clinica e i certificati di decesso per individuare i casi incidenti e prevalenti per le diverse patologie.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Routinariamente sono effettuati follow-up di mortalità e follow-up di incidenza per tutti i tumori. Ad oggi il follow-up di incidenza di tumori è aggiornato al 31/12/2012 mentre quello di mortalità al 31/12/2013.

Sulla base di specifici progetti vengono effettuati follow-up di incidenza per malattie croniche non tumorali.

### Collaboratori

Laura Fiorini, Francesca Fasanelli, Fulvio Ricceri.

### Risorse e finanziamento

L'indagine è stata finanziata dalla Comunità Europea e dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).

## Pubblicazioni

- de Pablo P, Romaguera D, Fisk HL, et al. High erythrocyte levels of the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid are associated with lower risk of subsequent rheumatoid arthritis in a southern European nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb 7. pii: annrheumdis-2017-212274. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212274. [Epub ahead of print]
- Butt J, Jenab M, Willhauck-Fleckenstein M, et al. Prospective evaluation of antibody response to *Streptococcus gallolyticus* and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2018 Jan 29. doi: 10.1002/ijc.31283.
- Meidtner K, Podmore C, Kröger J, et al. Interaction of Dietary and Genetic Factors Influencing Body Iron Status and Risk of Type 2 Diabetes Within the EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 277-285.
- Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2018; 142: 1355-1360.
- Fiorito G, Vlaanderen J, Polidoro S, et al. Oxidative stress and inflammation mediate the effect of air pollution on cardio- and cerebrovascular disease: A prospective study in nonsmokers. *Environ Mol Mutagen* 2017 Nov 8. doi: 10.1002/em.22153. [Epub ahead of print]
- Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, et al. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1823-1835.
- Sarink D, Schock H, Johnson T, et al. Circulating RANKL and RANKL/OPG and Breast Cancer Risk by ER and PR Subtype: Results from the EPIC Cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017; 10: 525-534.
- Perez-Cornago A, Appleby PN, Pischon T, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med* 2017; 15: 115.
- Trajkova S, d'Errico A, Ricceri F, et al. Impact of preventable risk factors on stroke in the EPICOR study: does gender matter? *Int J Public Health* 2017; 62: 775-786.
- Perez-Cornago A, Travis RC, Appleby PN, et al. Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2017; 141: 287-297.
- Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 97-105.
- Perez-Cornago A, Appleby PN, Tipper S, et al. Prediagnostic circulating concentrations of plasma insulin-like growth factor-I and risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2017; 140: 1111-1118.
- Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2017; 49: 17-26.
- Masala G, Bendinelli B, Assedi M, et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161: 311-320.

## Studio europeo sui tumori rari

Responsabile del progetto Franco Merletti

Coordinamento Studio multicentrico

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo del progetto è identificare i fattori di rischio per tumori rari a eziologia ignota, con particolare riferimento ai fattori occupazionali.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Tutti i casi incidenti di 7 sedi tumorali (melanoma dell'occhio, micosi fungoide, osso, mammella maschile, vie biliari maschili, timo) e un gruppo di controlli sono stati identificati in uno studio caso-controllo di popolazione che si svolge in nove Paesi europei al quale prendono parte tre centri italiani. Il centro di Torino funge da coordinamento per l'Italia e fornisce il principal investigator europeo per il tumore dell'osso.

Nel 2018 è prevista la continuazione delle analisi dei dati e della pubblicazione di ulteriori risultati.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

La raccolta dati è terminata nel 1998 (circa 2000 casi e 4000 controlli). Sono stati validati i dati raccolti e sono stati pubblicati ad oggi 16 articoli (altri articoli sono in corso di stesura).

### Collaboratori

Lorenzo Richiardi.

### Risorse e finanziamento

Biomed, Ministero del Lavoro, 60% Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, Compagnia di San Paolo.

### Pubblicazioni

- Laouali N, Pilorget C, Cyr D, et al. Occupational exposure to organic solvents and risk of male breast cancer: a European multicenter case-control study. *Scand J Work Environ Health*. 2018 Feb 6. pii: 3717. doi: 10.5271/sjweh.3717.
- Ahrens W, Merletti F, Mirabelli D. Biliary tract cancer in male printers and typesetters in the European rare cancer case-control study. *Occup Environ Med* 2014; 71: 591-2.
- Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, et al. Occupational Exposure to Chlorinated and Petroleum Solvents and Mycosis Fungoides. *J Occup Environ Med* 2013; 55: 924-931.
- Behrens T, Lynge E, Cree I, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of uveal melanoma. *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 476-83.
- Behrens T, Lynge E, Cree I, et al. Pesticide exposure in farming and forestry and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 141-51.
- Behrens T, Lynge E, Cree I, et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and sex-differential risk of uveal melanoma. *Occup Environ Med* 2010; 67: 751-9.
- Schmeisser N, Kaerlev L, Bourdon-Raverdy N, et al. Occupational exposure to pesticides and bile tract carcinoma in men: results from a European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1493-502.

- Behrens T, Kaerlev L, Cree I, et al. Hormonal exposures and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1625-34.
- Villeneuve S, Cyr D, Lyng E, et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med* 2010; 67: 837-44.
- Fritschi L, Guenel P, Ahrens W; European Study Group on Occupational Causes of Rare Cancers. Breast cancer in priests: follow-up of an observation made 167 years ago. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 219-21.

## Studio multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori infantili linfoemopoietici e dei neuroblastomi (SETIL)

**Responsabile del progetto Corrado Magnani**  
**Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Lo studio SETIL indaga in Italia sulle cause di leucemie, linfomi e neuroblastomi infantili, concentrandosi in particolare sui campi magnetici a 50 Hz, raggi gamma, radiofrequenze e altri possibili fattori di rischio ambientali quali benzene, solventi, pesticidi, fumo passivo, inquinamento atmosferico e vari agenti infettivi.

L'indagine costituisce la prima ricerca epidemiologica italiana in questo ambito e viene incontro a precise richieste più volte avanzate dall'opinione pubblica e dalle autorità sanitarie.

La disponibilità di dati relativi alla specifica realtà italiana potrà dunque costituire la base per la ricerca di un consenso su scelte fondamentali per la tutela della salute.

Lo studio stima il rischio per l'esposizione ad agenti fisici (campi elettromagnetici e radiazioni ionizzanti), chimici (solventi, fumo passivo, inquinamento da traffico, insetticidi), esposizioni lavorative dei genitori e malattie infettive.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Studio caso-controllo multicentrico di popolazione. Sono inclusi i bambini di età 0-10 anni con diagnosi di leucemia (linfatica o mieloide), di linfoma non Hodgkin e di neuroblastoma.

I casi sono rilevati con la collaborazione dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). I controlli sono appaiati per età, sesso e Regione di residenza e vengono estratti dall'archivio degli iscritti al Servizio Sanitario Nazionale.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

La raccolta dati si è conclusa e sono inclusi i casi incidenti entro il 31/12/2001 e i relativi controlli. Sono state completate la registrazione e il controllo di qualità dei dati. Sono in corso le analisi statistiche.

Sono stati raccolti e inclusi nelle analisi 683 casi di leucemia, 97 di linfoma non Hodgkin, 155 di neuroblastoma e 1044 controlli di popolazione in 14 Regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Sicilia e Sardegna).

Al momento sono stati completati i seguenti temi:

- esposizioni lavorative dei genitori;
- fumo dei genitori e fumo passivo;
- campi magnetici a frequenza estremamente bassa (ELF);
- inquinamento da traffico;
- esposizione personale a benzene.

Nel 2016 è stato condotto un approfondimento sul rischio connesso all'esposizione da traffico veicolare. Il progetto partecipa al Consorzio Internazionale CLIC coordinato dalla Southern California University e dalla International Agency for Research on Cancer (IARC).

## Collaboratori

Tiziana Cena, Daniela Ferrante, Marco Gilardetti, Assunta Rasulo, Vanda Macerata, Dario Mirabelli, Alessandra Ranucci.

## Risorse e finanziamento

Finanziamento quadriennale AIRC. Contributi CNR, MURST, ISPESL e Ministero del Lavoro.

## Pubblicazioni

Presentazioni a convegni (AIE, AIRP).

- Magnani C, Ranucci A, Badaloni C, et al. Road Traffic Pollution and Childhood Leukemia: A Nationwide Case-control Study in Italy. *Arch Med Res* 2016; 47: 694-705.
- Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, et al. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol* 2016; 3: e176-85.
- Metayer C, Petridou E, Arangur  JM, et al. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. *Am J Epidemiol* 2016; 184: 261-73. (IF 5.036)
- Magnani C, Miligi L, Parodi S. Documented and suspected risk factors for childhood cancer aetiology. *Epidemiol Prev* 2016; 40: 10-16. Italian. (IF 0.924)
- Rondelli R, Jankovic M, Soresina A, et al. The contribution of the Italian Association of paediatric haematology and oncology (AIEOP). *Epidemiol Prev* 2016; 40: 23-27. Italian. (IF 0.924)
- Benedetti M, Fazzo L, Buzzoni C, et al. Incidence of soft tissue sarcomas in an Italian area affected by illegal waste dumping sites. *Arch Environ Occup Health* 2015; 70: 154-9. (IF 0.932)
- Salvan A, Ranucci A, Lagorio S, Magnani C. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2015.
- Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2015; 137: 2644-63.
- Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Am J Epidemiol* 2015; 181: 549-62.
- Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2014; 135: 2157-72.
- Farioli A, Legittimo P, Mattioli S, et al. Tobacco smoke and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the SETIL case-control study. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 683-92.
- Parodi S, Merlo DF, Ranucci A, et al. Risk of neuroblastoma, maternal characteristics and perinatal exposures: The SETIL study. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 686-94. (IF 2.558)
- Mattioli S, Farioli A, Legittimo P, et al. Tobacco Smoke and Risk of Childhood Acute Non-Lymphocytic Leukemia: Findings from the SETIL Study. *PLoS One* 2014; 9: e111028. (IF 3.73)
- Bailey HD, Fritschi L, Metayer C, et al. Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1351-67.
- Magnani C, Mattioli S, Miligi L, et al. SETIL: Italian multicentric epidemiological case-control study on risk factors for childhood leukaemia, non hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 1. (IF 1.24)
- Lagorio S, Ferrante D, Ranucci A, et al. Exposure to benzene and childhood leukaemia: a pilot case-control study. *BMJ Open* 2013; 3(2). pii: e002275.
- Metayer C, Milne E, Clavel J, et al. The childhood leukemia international consortium. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 336-47.
- Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 648-55.
- Pisani P, Parodi S, Magnani C. Causes and risk factors for childhood cancer. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 234-54.
- Badaloni C, Ranucci A, Cesaroni G, et al. Air pollution and childhood leukaemia: a nationwide case-control study in Italy. *Occup Environ Med* 2013; 70: 876-83.

## Studio GEM: un modello per la suscettibilità genetica - Fase 2: sopravvivenza dei soggetti GEM

**Responsabile del progetto Stefano Rosso**  
**Coordinamento Studio multicentrico**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Si tratta della collaborazione italiana a uno studio multicentrico (USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda) sulla relazione tra geni, fenotipo ed esposizione alla radiazione solare nella eziologia del melanoma cutaneo. Lo studio è coordinato da Marianne Berwick dello Sloan Kettering Memorial Center, New York, USA.

Alcuni tipi di geni (geni regolatori del ciclo cellulare, geni implicati nella regolazione pigmentaria e geni implicati nella riparazione del DNA) si considera che svolgano un ruolo nella genesi del melanoma cutaneo.

Poiché tali geni sono a bassa penetranza, si ipotizza che le loro varianti e mutazioni ad alto rischio si ritrovino nei soggetti ad "alta intensità" di malattia, cioè in quei soggetti che sviluppano lesioni melanocitarie multiple.

Per testare questa ipotesi è stato proposto un nuovo disegno di studio caso-controllo, dove i casi sono soggetti con melanoma primitivo multiplo e i controlli soggetti con un solo melanoma primitivo.

Nella fase 2 si calcola la sopravvivenza dei soggetti reclutati durante lo studio e analizzata in rapporto alle variabili genetiche disponibili.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Poiché la proporzione di melanomi che manifestano in modo multiplo è non superiore annualmente al 2-3% del totale dei melanomi primitivi, è necessaria una base di studio molto ampia. Questa è garantita dalla collaborazione di numerosi centri, e da un loro reclutamento pluriennale. Si prevede di raccogliere i soggetti su base di popolazione; i casi (melanomi multipli) sono reclutati per 4 anni, e i controlli (melanomi primitivi singoli) per un anno.

Nel caso di Torino, il gettito previsto è di 7 casi di lesione multipla e di 150 casi di lesione singola. A ogni soggetto è proposta un'intervista, ed è richiesto un campione di cellule prelevato attraverso lo spazzolato buccale.

La fase 2 prevede un follow-up classico d'esistenza in vita avviato secondo le modalità del follow-up attivo con richiesta di certificazione presso le anagrafi di residenza. Inoltre, è previsto un follow-up clinico per intercettare altri melanomi multipli insorgenti nella coorte osservata e altri tumori primari associati.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Prosegue la pubblicazione dei risultati e l'aggiornamento del follow-up.

### **Collaboratori**

Roberto Zanetti, Irene Sobrato, Rossana Prandi.

## Pubblicazioni

- Gibbs DC, Ward SV, Orlow I, et al. Functional melanoma-risk variant IRF4 rs12203592 associated with Breslow thickness: a pooled international study of primary melanomas. *Br J Dermatol.* 2017; 177.
- Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, et al. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017 Oct 9.
- Vernali S, Waxweiler WT, Dillon PM, et al. Association of Incident Amelanotic Melanoma With Phenotypic Characteristics, MC1R Status, and Prior Amelanotic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1026-1031.
- Gibbs DC, Ward SV, Orlow I, et al. Functional melanoma-risk variant IRF4 rs12203592 associated with Breslow thickness: a pooled international study of primary melanomas. *Br J Dermatol.* 2017
- White KA, Luo L, Thompson TA, et al. Variants in autophagy-related genes and clinical characteristics in melanoma: a population-based study. *Cancer Med.* 2016; 5: 3336-3345.
- Taylor NJ, Thomas NE, Anton-Culver H, et al. Nevus count associations with pigmentary phenotype, histopathological melanoma characteristics and survival from melanoma. *Int J Cancer* 2016; 139: 1217-22.
- Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 359-68.
- Gibbs DC, Orlow I, Kanetsky PA, et al. Inherited Genetic Variants Associated with Occurrence of Multiple Primary Melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre* 2015 Apr 2.
- Taylor NJ, Busam KJ, From L, et al. Inherited Variation at MC1R and Histological Characteristics of Primary Melanoma. *PLoS One* 2015; 10: e0119920.
- Thomas NE, Krickler A, Waxweiler WT, et al. Comparison of Clinicopathologic Features and Survival of Histopathologically Amelanotic and Pigmented Melanomas: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol* 2014 Aug 27.
- Berwick M, Reiner AS, Paine S, et al. Sun Exposure and Melanoma Survival: A GEM Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 Jul 28.
- Taylor NJ, Reiner AS, Begg CB, et al. Inherited variation at MC1R and ASIP and association with melanoma-specific survival. *Int J Cancer* 2014 Nov 10. doi: 10.1002/ijc.29317.
- Berwick M, MacArthur J, Orlow I, et al. MIFT E318K's effect on melanoma risk independent of, but modified by, other risk factors. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014 Jan 9.
- Thomas NE, Busam KJ, From L, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4252-9.
- Krickler A, Armstrong BK, Goumas, et al. Survival for patients with single and multiple primary melanomas: the genes, environment, and melanoma study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 921-7.

## Studio di coorti di lavoratori dell'industria della gomma

**Responsabile del progetto** Dario Mirabelli

**Coordinamento** CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Nonostante l'uso di alcune sostanze cancerogene per l'uomo sia stato abbandonato da tempo nella moderna industria della gomma, non è certo se il rischio di cancro sia stato completamente controllato. Alcuni studi recenti segnalano, infatti, il perdurare di eccessi di mortalità per diverse sedi tumorali, inclusa la vescica.

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha confermato nel 2012 la valutazione espressa per la prima volta nel 1982, che il lavoro nell'industria della gomma comporti un aumentato rischio di cancro della vescica, dello stomaco, del polmone nonché di leucemie e linfomi.

E' di interesse condurre studi su popolazioni occupate in stabilimenti insediati in epoca relativamente recente per verificare se tale potenziale cancerogenicità si traduca ancora in osservabili eccessi di mortalità nei lavoratori della moderna industria della gomma.

Due dei principali stabilimenti italiani di produzione di pneumatici sono entrati in funzione agli inizi degli anni Sessanta a Cuneo e, circa dieci anni più tardi, ad Alessandria.

Gli SPreSAL delle allora, rispettivamente, ASL 15 e 20 hanno avanzato una richiesta di assistenza nella conduzione di studi di coorte sui lavoratori di entrambi gli stabilimenti. Inoltre, lo SPreSAL della ASL CN2 ha richiesto assistenza per la conduzione di un analogo studio sugli operai di un'industria di produzione di pavimentazioni e giocattoli in gomma e plastica, con stabilimenti a Gallo d'Alba dalla fine degli anni Cinquanta.

Disponiamo, inoltre, della ricostruzione storica dei lavoratori addetti a uno stabilimento di produzione di cavi elettrici e telefonici isolati in gomma, entrato in funzione a Settimo Torinese nei primi anni Sessanta, e di quelli di uno stabilimento per la produzione di articoli tecnici in gomma attivo dapprima a Casale Monferrato e successivamente a Mirabello Monferrato.

Le finalità di sanità pubblica si associano a quelle scientifiche nel motivare la conduzione di questi studi.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Per le coorti di Cuneo e Alessandria, la lista dei dipendenti ed ex dipendenti è stata creata sulla base dei libri matricola aziendali. Sono state raccolte, a cura dello SPreSAL ASL 15, le ultime residenze note in azienda dei lavoratori dimessi dallo stabilimento di Cuneo. La stessa informazione è stata fornita dalla direzione dello stabilimento di Alessandria per i lavoratori dimessi da questa fabbrica al momento della formazione della coorte.

E' stato condotto l'usuale follow-up per accertare lo stato in vita degli ex lavoratori, e sono state acquisite le cause di morte dei deceduti, con aggiornamento al 2003 per Cuneo e al 2008 per Alessandria. Sono state condotte le consuete analisi della mortalità generale e causa specifica mediante confronto con una popolazione di riferimento esterna.

Limitatamente ai lavoratori dello stabilimento di Cuneo sono stati identificati i casi incidenti di tumore della vescica nei membri della coorte al 2003. E' stata analizzata l'incidenza di tali tumori mediante confronto con una popolazione di riferimento esterna. E' stato condotto anche uno studio caso-controllo innestato nella coorte, sui casi incidenti di carcinoma vescicale.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

La mortalità generale presenta un deficit rispetto all'atteso concentrato negli anni di osservazione durante l'attività in azienda (effetto lavoratore sano); dopo la dimissione la mortalità generale è sovrapponibile all'atteso. Il deficit di mortalità in entrambe le coorti è concentrato nelle malattie cardio-vascolari e respiratorie. La mortalità tumorale è sovrapponibile all'atteso per la maggior parte delle sedi, inclusa la vescica; si è osservato un eccesso non statisticamente significativo di tumori maligni della pleura e uno statisticamente significativo di tumori della tiroide nella coorte di Cuneo.

L'aggiornamento del follow-up delle coorti di Cuneo e Alessandria e la conduzione di quello per le coorti di Gallo d'Alba e Settimo Torinese sono sospesi, in mancanza di finanziamento della corrispondente attività.

### **Collaboratori**

Antonella Stura, Marco Gilardetti, Corrado Magnani, Franco Merletti, Manuela Gangemi, Daniela Ferrante.

### **Risorse e finanziamento**

ASL 15, Regione Piemonte, Ricerca Sanitaria Finalizzata 2002, 2003 e 2004 (titolare ASL 15).

### **Pubblicazioni**

- Mirabelli D, Cacciatore AM, Ferrante D, Amendola P, Vermeulen R, Merletti F. Cohort study of workers employed in an Italian tire manufacturing plant, 1962-2004. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 2023-9.

## Biologia molecolare dei mesoteliomi maligni

Responsabile del progetto Corrado Magnani

Coordinamento Studio multicentrico

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Analisi dei fattori di rischio genetici (polimorfismi metabolici, attivazione di oncogeni) per lo sviluppo del mesotelioma pleurico e interazione tra fattori genetici ed esposizione all'amianto.
- Analisi dei polimorfismi del DNA repair.
- Analisi GWAS.
- Analisi del rischio di mesotelioma familiare e sporadico dovuto a specifiche mutazioni genetiche.
- Analisi della sindrome familiare da BAP1 e CDKN2A.
- Ricerca di altre caratteristiche genetiche che modificano il rischi di MM.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Lo studio si integra con la rilevazione e con la raccolta di anamnesi professionale di casi e controlli condotta dal Registro dei Mesoteliomi Maligni (scheda 4.003) e con gli studi caso-controllo descritti nella scheda 4.001.

Per tutti i soggetti sono raccolti campioni adeguati di materiale biologico.

Le analisi (polimorfismi SNP in geni candidati, ricerca di mutazioni e GWAS) sono condotte in laboratori esterni, in particolare il laboratorio di Biologia Molecolare del Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università del Piemonte Orientale (Irma Dianzani) e il laboratorio di Genetica dello HUGEF (Giuseppe Matullo).

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Lo studio è in corso dal gennaio 2001 tra i residenti nella ASL 21, con un disegno caso-controllo di popolazione. Dal gennaio 2005 lo studio è stato esteso ai residenti nella provincia di Torino, con un disegno caso-controllo ospedaliero. Nel 2005-2006 è stata analizzata l'associazione tra polimorfismi genetici di geni del riparo del DNA, esposizione ad amianto e rischio di mesotelioma, sulla base dei casi osservati tra il 2001 e settembre 2004 nella popolazione della ASL 21 e dei relativi controlli.

L'analisi, visti i risultati positivi osservati a proposito del gene XRCC1, è stata estesa ad altri geni. Nel 2007 sono state estese le analisi a tutti i soggetti inclusi nello studio caso-controllo sul mesotelioma. Nel 2008 sono state estese le analisi ad altri geni, alla stima degli aplotipi, con relativa valutazione dei rischi. Sono state pubblicate una rassegna sul ruolo dei polimorfismi genetici nel mesotelioma e un lavoro sul polimorfismo del gene NAT2, in collaborazione con l'IST Genova.

Lo studio GWAS è stato completato e i risultati pubblicati, in collaborazione con uno studio gemello condotto in Australia.

E' stato analizzato il ruolo della mutazione germinale di BAP1, secondo recenti suggerimenti di letteratura, che è emersa avere un ruolo in alcuni clusters familiari di mesotelioma, ma non è presente in nessuno dei 103 casi sporadici analizzati.

E' stata studiata l'interazione tra polimorfismi genetici e amianto.

### Collaboratori

Daniela Ferrante, Irma Dianzani, Marina Padoan, Marta Betti, Sara Tunesi.

### Risorse e finanziamento

Finanziamento triennale ISPESL (gestito dall'Università di Bari). Finanziamento Regione Piemonte, Bando Ricerca Scientifica Applicata (DGR n. 78-9416 del 19/05/2003 e DGR n. 111-10277 del 01/08/2003). Lo studio fa parte del "Progetto Amianto" dell'Istituto Superiore di Sanità (coordinamento: Loredana Musmeci).

### Pubblicazioni

- Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2017; 405: 38-45.
- Betti M, Aspesi A, Biasi A, et al. CDKN2A and BAP1 germline mutations predispose to melanoma and mesothelioma. *Cancer Lett* 2016; 378: 120-30. (IF 5.992)
- Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Inference on germline BAP1 mutations and asbestos exposure from the analysis of familial and sporadic mesothelioma in a high-risk area. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 51-62.
- Tunesi S, Ferrante D, Mirabelli D, et al. Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1129-35.
- Matullo G, Guarrera S, Betti M, et al. Genetic variants associated with increased risk of malignant pleural mesothelioma: a genome-wide association study. *PLoS One* 2013; 8: e61253.
- Cadby G, Mukherjee S, Musk AW, et al. A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk. *Lung Cancer* 2013; 82: 1-8.

## Tumori dell'endometrio, alimentazione, peso corporeo e interazioni geni-ambiente

Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

I tassi di incidenza dei tumori endometriali sono più bassi in Italia che negli Stati Uniti. Inoltre, i tassi italiani non mostrano differenze tra Nord e Sud, a differenza dei tumori della mammella (che condividono molti fattori di rischio con i tumori endometriali).

Obiettivo dello studio è di indagare:

- se le donne migranti abbiano abitudini alimentari, indice di massa corporea (BMI) e abitudini riproduttive differenti rispetto alle donne non-migranti;
- se le differenze nei fattori di rischio possano spiegare i profili di rischio dei tumori dell'endometrio in Italia e negli USA e il diverso comportamento rispetto ai tumori della mammella;
- quale sia il ruolo opposto svolto dall'obesità e dalle abitudini alimentari mediterranee;
- e, infine, quale sia il ruolo di polimorfismi metabolici che interagiscono con i fattori di rischio nel condizionare l'occorrenza di tumori dell'endometrio.

### Materiali, metodi e risultati attesi

E' stato condotto uno studio caso-controllo sui principali fattori di rischio per il tumore dell'endometrio, congiuntamente a Torino, dove vi è un'ampia popolazione di donne immigrate del Sud Italia, e a New York, dove vi è una quota di donne immigrate dall'Italia. Inoltre, il progetto è inserito in un consorzio di studi internazionali sui fattori di rischio per il tumore dell'endometrio (E2C2).

Sono stati reclutati 308 casi di tumore maligno dell'endometrio e 140 controlli ospedalieri. Inoltre, sono stati identificati 98 controlli di popolazione dalla coorte EPIC di Torino.

I soggetti partecipanti allo studio sono stati tipizzati per SHBG rs6259, CYP19A1 rs700518, CYP19A1 rs727479, MSH2 rs2303428, MSH2 rs2059520, HNF1B rs4430796, HHEX rs7923837, HHEX rs1111875, ESR1 rs3020314.

Nel 2018 sono previste pubblicazioni in collaborazione con il consorzio internazionale E2C2.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il reclutamento dei casi e dei controlli e le analisi di laboratorio sui campioni biologici si sono concluse nel 2010.

### Collaboratori

Laura Fiorini, Fulvio Ricceri.

### Risorse e finanziamento

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e Ricerca Finalizzata Regione Piemonte.

### **Pubblicazioni**

- Ricceri F, Giraudo MT, Fasanelli F, et al. Diet and endometrial cancer: a focus on the role of fruit and vegetable intake, Mediterranean diet and dietary inflammatory index in the endometrial cancer risk. *BMC Cancer* 2017; 17: 757.
- Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 1059-1067.
- Chen MM, O'Mara TA, Thompson DJ, et al. GWAS meta-analysis of 16 852 women identifies new susceptibility locus for endometrial cancer. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 2612-2620.
- Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer* 2015; 112: 925-33.
- Chen MM, Crous-Bou M, Setiawan VW, et al. Exome-wide association study of endometrial cancer in a multiethnic population. *PLoS One* 2014; 9: e97045.
- De Vivo I, Prescott J, Setiawan VW, et al. Genome-wide association study of endometrial cancer in E2C2. *Hum Genet* 2014; 133: 211-24.
- Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2607-18.

## Fattori ambientali e suscettibilità genetica nell'eziologia dei tumori del capo e del collo: studio epidemiologico multicentrico europeo

Responsabile del progetto Franco Merletti

Coordinamento Studio multicentrico

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Principale obiettivo: testare l'ipotesi che le grandi differenze nell'incidenza di tumori del tratto aerodigestivo superiore (UADT) in Europa siano dovute a uno o più dei seguenti fattori:

- differenti pattern di consumo di alcool e di tipo di bevanda alcolica;
- differente suscettibilità genetica al metabolismo dell'alcool;
- differente suscettibilità genetica al metabolismo del tabacco o a danno del DNA;
- interazione tra elevato consumo di alcool e altri fattori legati a stili di vita e di alimentazione, specialmente basso consumo di frutta e verdura e consumo di tabacco.

Ulteriori obiettivi dello studio sono:

- studiare se i pattern specifici e i fattori eziologici conosciuti sono importanti, includendo tipi specifici di consumo di alcool (ad es. superalcolici, birra, vino) e pattern di consumo alcolico (consumo molto elevato una o due volte la settimana verso un consumo regolare moderato);
- studiare altri pattern nutrizionali incluso l'effetto protettivo di frutta e verdura fresche, rischi associati al consumo di pesce, carne e verdure salate affumicate;
- studiare l'interazione tra elevato consumo di alcool e altri fattori dietetici o stili di vita, specialmente basso consumo di frutta e verdura e consumo di tabacco;
- studiare il ruolo della suscettibilità genetica al metabolismo dell'alcool e del tabacco e del danno del DNA nello spiegare le differenze internazionali, così come il rischio individuale per i tumori UADT;
- fornire un sufficiente numero di casi per permettere un'analisi per sottogruppi di specifici soggetti, includendo differenti categorie di età e di sesso, considerando i fattori di rischio che hanno un effetto più importante in soggetti sotto i 55 anni di età; infatti, i tumori UADT sono in proporzione alti in questo gruppo e sono da molti anni in aumento in Europa;
- combinare le informazioni sulle esposizioni a stili di vita e fattori nutrizionali su suscettibilità genetica e biomarker per il riparo del DNA, valutare come queste variabili possano essere usate a livello dell'individuo per identificare gruppi ad alto rischio per lo sviluppo dei tumori UADT;
- fornire tutti i risultati separatamente per i sottotipi UADT e per tipo istologico.

Lo studio partecipa a INHANCE, consorzio di studi caso-controllo sui tumori del capo-collo.

E' in corso, inoltre, un ulteriore progetto collaborativo internazionale, coordinato dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) di Lione, che prevede di seguire i casi nel tempo per valutare fattori prognostici quali infezione da HPV, varianti genetiche e stili di vita.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Principali punti.

- Studio caso-controllo in 12 centri / 8 nazioni europee inclusa l'Italia (3 centri).
- Controlli ospedalieri e di popolazione.
- Interviste strutturate su esposizioni, stili di vita e informazioni anamnestiche.
- Campioni di sangue ottenuti da casi e da controlli.

- Campioni di biopsia ottenuti dai casi quando possibile.
- Tutti i soggetti sono studiati per geni potenzialmente coinvolti nei tumori UADT.
- Una banca biologica è stata costituita per testare nel futuro altre ipotesi.

### Collaboratori

Lorenzo Richiardi, Laura De Marco, Valentina Fiano.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017 al 31/12/2017

La raccolta dati è terminata nel 2005-2006, con il raggiungimento degli obiettivi sia a livello italiano che europeo. I primi articoli sono stati pubblicati a partire dal 2008.

Ulteriori analisi sono in corso e sono attese nuove pubblicazioni.

### Risorse e finanziamento

Unione Europea.

### Pubblicazioni

- Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V, et al. The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 2018 Feb 6. doi: 10.1002/ijc.31294
- Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer* 2017 Jan 20. doi: 10.1002/ijc.30608.
- D'Souza G, Anantharaman D, Gheit T, et al. Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents. *Oral Oncol* 2016; 62: 20-27.
- Anantharaman D, Muller DC, Lagiou P, et al. Combined effects of smoking and HPV16 in oropharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 752-61. (IF 7.522)
- Berthiller J, Straif K, Agudo A, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 835-45. (IF 7.522)
- Lesseur C, Diergaarde B, Olshan AF, et al. Genome-wide association analyses identify new susceptibility loci for oral cavity and pharyngeal cancer. *Nat Genet* 2016; 48: 1544-1550. (IF 31.616)
- Delahaye-Sourdeix M, Anantharaman D, Timofeeva MN, et al. A rare truncating BRCA2 variant and genetic susceptibility to upper aerodigestive tract cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
- Delahaye-Sourdeix M, Oliver J, Timofeeva MN, et al. The 12p13.33/RAD52 locus and genetic susceptibility to squamous cell cancers of upper aerodigestive tract. *PLoS One* 2015; 10: e0117639.
- Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 367-74.
- Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 169-85.
- Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer* 2015; 136: 1125-39.
- Ahrens W, Pohlbeln H, Foraita R, et al. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. *Oral Oncol* 2014; 50: 616-25.
- Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, et al. Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 35-48.
- Lee YC, Zugna D, Richiardi L, et al. Smoking addiction and the risk of upper-aerodigestive-tract cancer in a multicenter case-control study. *Int J Cancer* 2013; 133: 2688-95.
- Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, et al. Human Papillomavirus Infections and Upper Aero-Digestive Tract Cancers: The ARCAGE Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 536-45.

## Coorte di nuovi nati basata su web: il progetto NINFEA

**Responsabile del progetto** Lorenzo Richiardi

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il progetto NINFEA si propone di identificare i fattori di rischio (stili di vita, malattie, esposizioni ambientali, esposizioni a farmaci ecc.), ma anche i fattori protettivi, per i principali problemi di salute del bambino, dalla prima infanzia all'adolescenza e, in prospettive, dell'adulto.

Attraverso il reclutamento e la partecipazione online, tramite il sito [www.progettoninfea.it](http://www.progettoninfea.it), si intende anche validare l'utilizzo di internet come strumento per la conduzione di studi di coorte.

La sezione dei Dati, attivata nel 2016 sul sito web della coorte, è la prima esperienza sistematica di condivisione pubblica di statistiche descrittive, in forma aggregata, sulle caratteristiche di esposizione o esito delle mamme e dei bambini partecipanti allo studio.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il reclutamento delle mamme è iniziato a luglio 2005 ed è terminato a giugno 2016. Le partecipanti sono chiamate a compilare online questionari periodici, connettendosi direttamente al sito dello studio.

Le donne e i loro figli sono seguiti con follow-up attivo e passivo (Schede di Dimissione Ospedaliera, Registro Tumori) per almeno 18 anni. Il primo follow-up attivo dei 4 anni verte sullo sviluppo cognitivo; il secondo follow-up attivo dei 7 anni verte sulla salute respiratoria; il terzo questionario di follow-up viene proposto ai 10 anni del bambino e verte su diverse esposizioni (ad es. esercizio fisico, pubertà) e sullo stato di salute.

Oltre alla compilazione dei questionari viene anche chiesta l'eventuale donazione di un campione di saliva, utilizzando il kit Oragene recapitato direttamente a domicilio.

Nel corso del 2018 avverrà la prima compilazione del questionario rivolto ai figli delle partecipanti giunti ormai al loro tredicesimo anno di vita. A tal fine sarà attivato un ambiente web dedicato chiamato NINFEAteen e collegato al sito [www.progettoninfea.it](http://www.progettoninfea.it).

La coorte collabora attualmente a diversi progetti europei, tra i quali ENRIECO, CHICOS e LifeCycle, e ha aderito nel 2017 all'I4C, consorzio internazionale che riunisce coorti di nuovi nati in tutto il mondo al fine di studiare l'eziologia dei tumori infantili attraverso l'armonizzazione e la condivisione dei dati raccolti.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

La coorte NINFEA, che ha terminato il reclutamento a giugno 2016, viene costantemente seguita tramite il follow-up basato sulla compilazione periodica dei vari questionari.

Nel corso del 2017 sono stati condotti diversi studi riconducibili ai seguenti filoni tematici: asma e obesità nel bambino, alimentazione e disturbi alimentari materni.

Si è inoltre provveduto ad aggiornare online sia la sezione dei Dati, relativi alle mamme e ai bambini, sia quella delle news. Una costante implementazione della pagina Facebook consente, inoltre, di curare la comunicazione con le famiglie partecipanti attraverso l'uso di social media.

### Collaboratori

Staff coordinato dall'Unità di Epidemiologia dell'Università degli Studi di Torino: Laura De Marco, Francesca Fasanelli, Valentina Fiano, Claudia Galassi, Anna Gillio-Tos, Chiara Grasso, Fulvio Lazzarato,

Milena Maule, Enrica Migliore, Emanuele Pivetta, Costanza Pizzi, Maja Popovic, Morena Trevisan, Loredana Vizzini, Daniela Zugna. Staff coordinato dall'Unità di Epidemiologia dell'AOU Meyer di Firenze (responsabile: Franca Rusconi): Giulia Fantoni, Luigi Gagliardi, Maurella Gavazza, Cristina Mugnetti, Patrizia Petruccioli, Laura Rasero. Assistenza alla ricerca, comunicazione e supporto informatico: Sonia Barcellari, Francesco Brunetti, Ugo Casalone, Paola Ivaldi, Fabio Saccona, Olga Sassu.

### Risorse e finanziamento

Compagnia di San Paolo, Regione Piemonte, European Commission.

### Pubblicazioni

- Popovic M, Fasanelli F, Fiano V, et al. Increased correlation between methylation sites in epigenome-wide replication studies: impact on analysis and results *Epigenomics* 2017; 9(12):1489-1502.
- Strandberg-Larsen K, Poulsen G, Bech BH, et al. Association of light-to-moderate alcohol drinking in pregnancy with preterm birth and birth weight: elucidating bias by pooling data from nine European cohorts. *Eur J Epidemiol* 2017; 32(9):751-764.
- Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, et al. Mode of Delivery and Asthma at School Age in 9 European Birth Cohorts *Am J Epidemiol.* 2017.
- Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish Intake in Pregnancy and Child Growth: A Pooled Analysis of 15 European and US Birth Cohorts. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 381-90.
- Birks L, Casas M, Garcia AM, et al. Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1785-1793.
- Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J.* 2016; 48: 115-24.
- Migliore E, Zugna D, Galassi C, et al. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? *PLoS One* 2015; 10: e0135775.
- Firestone R, Cheng S, Pearce N, et al. Internet-based birth-cohort studies: is this the future for epidemiology? *JMIR Res Protoc* 2015; 4: 71.
- Casas M, Cordier S, Martínez D, et al. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 384-96.
- Richiardi L, Pizzi C, Rusconi F, et al. EPICHANGE: Il progetto NINFEA e le nuove forme di coinvolgimento dei cittadini nella ricerca epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 14-8.
- Poulsen G, Strandberg-Larsen K, Mortensen L, et al. Exploring educational disparities in risk of preterm delivery: a comparative study of 12 European birth cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29: 157-83.
- Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 199-208.
- Popovic M, Rusconi F, Zugna D, et al Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy: a birth cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47: 810-7.
- Pizzi C, Pearce N, Richiardi L. Noncollapsibility in studies based on nonrepresentative samples. *Annals of Epidemiology* 2015; 25: 955e958.
- Bajardi P, Paolotti D, Vespignani A, et al. Association between recruitment methods and attrition in internet-based studies. *PLoS One* 2014; 9: e0114925.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1317-29.
- Pizzi C, Cole T.J, Richiardi L, et al. Prenatal influences on size, velocity and tempo of infant growth: findings from three contemporary cohorts. *PLoS One* 2014; 9, e90291.
- Leventakou V, Roumeliotaki T, Martinez D, et al Fish intake during pregnancy, fetal growth, and gestational length in 19 European birth cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 506-16.
- Larsen PS, Kamper-Jørgensen M, Adamson A, et al. Pregnancy and birth cohort resources in Europe: a large opportunity for aetiological child health research. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27: 393-414.

## **GENE-RAD: studio multicentrico europeo sul rischio di tumore maligno della mammella associato a radiazione in età giovanile e caratteristiche genetiche**

**Responsabile del progetto Corrado Magnani**

**Coordinamento International Agency for Research on Cancer (IARC) (studio multicentrico)**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Lo studio mira a indagare il rischio di tumore mammario associato a irradiazione in età giovanile e alle caratteristiche genetiche. Il rischio relativo di tumore mammario per le donne esposte a radiazione durante l'infanzia e l'adolescenza è tra i più alti osservati dopo esposizione a radiazioni ionizzanti. La suscettibilità è aumentata in relazione a polimorfismi dei geni del riparo del DNA, in particolare dei geni attivi nel riparo del danno indotto da radiazione.

Un obiettivo supplementare consiste nell'indagine dei possibili modificatori di effetto, quali fattori legati alla vita riproduttiva e terapie citostatiche.

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha promosso un'indagine multicentrica internazionale per valutare il ruolo congiunto della radiazione a bassa dose e della suscettibilità genetica nell'eziologia del tumore mammario delle giovani donne (P.I. Elizabeth Cardis, Radiation Research Unit - IARC).

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

L'indagine prevede la conduzione di studi epidemiologici caso-controllo all'interno di coorti di soggetti che hanno ricevuto radioterapia durante l'infanzia e l'adolescenza. Il disegno dello studio consente di massimizzare la potenza statistica per misurare l'effetto dell'esposizione a radiazione ionizzante sul rischio di tumore mammario, anche tenendo conto dell'interazione con mutazioni genetiche relativamente rare.

Complessivamente ci si attende che circa 300 casi di tumore mammario e altrettanti controlli potranno essere inclusi nell'indagine. Partecipano Registri Tumori di 8 Paesi europei, invitati dalla IARC in relazione alla precedente attività e alla qualità dei dati disponibili.

La partecipazione al progetto avviene grazie all'attività del Registro dei Tumori Infantili (RTI) del Piemonte, che possiede dati sui lungosopravvissuti di tumore infantile, a partire dal 1967 ad oggi. Il contributo atteso dal RTI Piemonte è di circa 15 casi e 30 controlli. L'attività del RTI è coordinata con la sezione dello studio condotta da Riccardo Haupt dell'Istituto Gaslini di Genova sulla coorte dei casi Fuori Terapia dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Lo studio prevede le seguenti fasi operative:

- identificazione dei casi e dei controlli;
- rilevazione delle informazioni individuali sull'esposizione a radiazioni per ragioni sanitarie;
- rilevazione delle informazioni individuali sugli eventuali modificatori di effetto e sui possibili confondenti;
- stima della dose individuale di radiazione al seno, in base alle schede di radioterapia; questa fase è svolta in modo centralizzato presso l'Istituto G. Roussy di Villejuif, con la possibile partecipazione dei centri partecipanti allo studio caso-controllo;

- raccolta di campioni biologici da cui successivamente estrarre il DNA in vista delle analisi genetiche;
- sviluppo di metodi statistici per l'analisi dell'interazione tra geni e radiazione, anche con modelli che tengano conto dell'errore nella stima della dose;
- analisi statistiche della relazione tra dose di radiazione e rischio di tumore mammario, con modelli di regressione multivariata che tengano conto dei possibili fattori confondenti e modificanti.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

L'analisi dei dati è stata completata presso la IARC e si è in attesa del primo draft di un articolo scientifico da parte del centro coordinatore.

### **Collaboratori**

Guido Pastore, Maria Luisa Mosso, Marinella Nonnato, Vanda Macerata.

### **Risorse e finanziamento**

Contributo CEE, 6° Framework.

### **Pubblicazioni**

Previste nel corso del progetto.

## Studio caso-controllo sui determinanti genetici e ambientali del tumore della vescica

**Responsabile del progetto** Carlotta Sacerdote

**Coordinamento** CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo primario dello studio è di indagare il ruolo di fattori di rischio genetici e ambientali (dieta, fumo passivo ecc.) nella eziogenesi del tumore della vescica, analizzando le relazioni geni-ambiente, in particolare con i geni del riparo del DNA.

Il progetto intende identificare le relazioni fra specifici geni o pathways del riparo del DNA e fattori di rischio (professionali, fumo ecc.) e fattori protettivi (consumo di frutta e verdura ecc.) nella eziogenesi e nella prognosi del tumore della vescica.

Ulteriore obiettivo è di ricercare marcatori diagnostici in plasma e urine capaci di rilevare la presenza di un tumore e monitorarlo durante la terapia e il follow-up con una metodica non invasiva.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Sono stati reclutati come casi tutti i nuovi pazienti maschi di età compresa fra i 40 e i 74 anni, residenti a Torino e provincia, affetti da tumore della vescica diagnosticato istologicamente nei due reparti di Urologia dell'Ospedale San Giovanni Battista e nel reparto di Urologia della Clinica Cellini di Torino tra il 1993 e il 2012.

I controlli sono stati reclutati tra i pazienti maschi di età compresa fra i 40 e i 74 anni, residenti a Torino e provincia, ricoverati per patologie benigne di nuova diagnosi in vari reparti medici e chirurgici dell'Ospedale San Giovanni Battista di Torino.

Ai pazienti è stato prelevato un campione di sangue (20 cc) e un campione di urine. I casi e i controlli sono stati inoltre intervistati nel loro reparto di ricovero da una intervistatrice professionista sulla eventuale familiarità per malattie cronic-degenerative, sull'abitudine al fumo, sul consumo di farmaci, sulla dieta e sulla storia professionale.

Solo per i casi è ancora in corso una raccolta di urine al momento di eventuali visite di follow-up, fino a un totale di 6 campioni in due anni. Il materiale biologico prelevato viene conservato e analizzato nel laboratorio di epidemiologia molecolare della Human Genetics Foundation di Torino diretto da Paolo Vineis.

Inoltre, continua la collaborazione con il Consorzio internazionale sul tumore della vescica coordinato dal National Cancer Institute.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il reclutamento dei casi e dei controlli si è concluso il 31/12/2012. Sono stati reclutati in totale 726 casi e 738 controlli, di cui per circa l'80% è disponibile un campione biologico. Sono state effettuate, inoltre, sulla quasi totalità dei campioni, le analisi sui polimorfismi genetici e su un sottoinsieme dei pazienti, analisi sulla lunghezza dei telomeri e test di espressione sui geni del riparo del DNA.

Periodicamente viene effettuato un follow-up di mortalità per i casi; inoltre, vengono aggiornate le informazioni riguardanti le terapie effettuate dai casi e le ricorrenze di malattia (ultimo aggiornamento: 31/12/2015).

### **Collaboratori**

Laura Fiorini, Francesca Fasanelli, Fulvio Ricceri.

### **Pubblicazioni**

- Allione A, Pardini B, Viberti C, et al. The prognostic value of basal DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of patients affected by bladder cancer. *Urol Oncol* 2018 Feb 6. pii: S1078-1439(18)30006-1. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.006.
- Pardini B, Viberti C, Naccarati A, et al. Increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of bladder cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 202-210.
- Critelli R, Fasanelli F, Oderda M, et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget* 2016; 7: 67435-67448. (IF 5.008)
- Turinetti V, Pardini B, Allione A, et al. H2AX phosphorylation level in peripheral blood mononuclear cells as an event-free survival predictor for bladder cancer. *Mol Carcinog* 2016; 55: 1833-1842. doi: 10.1002/mc.22431. (IF 4.722)
- Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 1203-14. (IF 5.985)
- Khadjavi A, Mannu F, Destefanis P, et al. Early diagnosis of bladder cancer through the detection of urinary tyrosine-phosphorylated proteins. *Br J Cancer* 2015; 113: 469-75.
- Russo A, Modica F, Guarrera S, et al. Shorter leukocyte telomere length is independently associated with poor survival in patients with bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 2439-46.
- Rafnar T, Sulem P, Thorleifsson G, et al. Genome-wide association study yields variants at 20p12.2 that associate with urinary bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5545-57.
- Sacerdote C, Guarrera S, Ricceri F, et al. Polymorphisms in the XRCC1 gene modify survival of bladder cancer patients treated with chemotherapy. *Int J Cancer* 2013; 133: 2004-9.

## Synergy

**Responsabile del progetto Franco Merletti**

**Coordinamento International Agency for Research on Cancer (IARC) (studio multicentrico)**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il progetto intende studiare:

- l'interazione tra esposizioni professionali ad alcuni cancerogeni polmonari: amianto, IPA, cromo, nichel, emissioni diesel;
- la relazione dose-risposta per gli agenti selezionati, in particolare quelli mai studiati quantitativamente in precedenza;
- l'associazione tra tumori del polmone e agenti sospetti di cancerogenicità, quali le fibre minerali artificiali.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Analisi pooled dei principali studi caso-controllo sul tumore del polmone condotti in Europa.

Valutazione dell'esposizione mediante costruzione di una matrice quantitativa esposizione-professione, costruita a partire dai database nazionali di misure di esposizione (quali Colchic e Mega).

Il contributo del CPO Piemonte si articola nei seguenti punti:

- database dei casi e controlli partecipanti allo studio europeo multicentrico su cancro del polmone e fumo passivo presso i centri di Torino, Veneto orientale e Roma;
- matrice esposizione professione riguardante i cancerogeni delle vie respiratorie messa a punto per lo studio multicentrico europeo sui tumori della laringe;
- collaborazione alla raccolta di database di esposizione per l'Italia;
- collaborazione all'interpretazione delle analisi e alla scrittura dei rapporti scientifici.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

La conduzione delle analisi principali, iniziata a fine 2011, sta proseguendo. I risultati sono in parte già stati pubblicati (silice, fumo di tabacco e amianto), in parte sono in corso di valutazione o di elaborazione.

E' disponibile la versione definitiva del database Synergy. Sono stati realizzati il database delle misure di esposizione, EXPOSYN, e la matrice esposizione professione quantitativa SYNJEM, relativa a silice, amianto, IPA, cromo e nichel.

Sono stati pubblicati diversi articoli sulle analisi secondarie del database Synergy, su EXPOSYN e SYNJEM. I rapporti principali su silice e fumo di tabacco sono stati pubblicati. Quello sull'amianto è stato pubblicato. Sono in preparazione quelli sui restanti agenti.

### Collaboratori

Lorenzo Richiardi, Dario Mirabelli.

### Risorse e finanziamento

Contratto tra il centro coordinatore (IARC, Lione) e il Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA).

## Pubblicazioni

- Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-29.
- Bigert C, Gustavsson P, Straif K, et al. Lung Cancer Among Firefighters: Smoking-Adjusted Risk Estimates in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *J Occup Environ Med* 2016; 58: 1137-1143.
- Peters S, Vermeulen R, Portengen L, et al. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 795-811.
- Consonni D, Matteis SD, Pesatori AC, et al. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2015; 136: 360-71.
- Bigert C, Gustavsson P, Straif K, et al. Lung cancer risk among cooks when accounting for tobacco smoking: a pooled analysis of case-control studies from Europe, Canada, New Zealand, and China. *J Occup Environ Med* 2015; 57: 202-9.
- Taeger D, Pesch B, Kendzia B, et al. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 467-77.
- Olsson AC, Xu Y, Schüz J, et al. Lung cancer risk among hairdressers: a pooled analysis of case-control studies conducted between 1985 and 2010. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1355-65.
- Vlaanderen J, Portengen L, Schüz J, et al. Effect Modification of the Association of Cumulative Exposure and Cancer Risk by Intensity of Exposure and Time Since Exposure Cessation: A Flexible Method Applied to Cigarette Smoking and Lung Cancer in the SYNERGY Study. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 290-8.
- Peters S, Kromhout H, Portengen L, et al. Sensitivity Analyses of Exposure Estimates from a Quantitative Job-exposure Matrix (SYN-JEM) for Use in Community-based Studies. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 98-106.
- Behrens T, Kendzia B, Treppmann T, et al. Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 810-4.
- Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, et al. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-25.

## Tumore del testicolo: studio caso-controllo in Piemonte e studi collaborativi

**Responsabile del progetto** Lorenzo Richiardi

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il tumore del testicolo è un tumore relativamente raro, a eziologia in gran parte sconosciuta, la cui incidenza è aumentata nel tempo nella maggior parte delle popolazioni i cui trend temporali siano stati oggetto di studio.

Gli unici fattori di rischio noti, il criptorchidismo e la familiarità, non bastano a spiegare da soli tali andamenti temporali.

Il programma di ricerca sul tumore del testicolo mira a identificare cause genetiche e ambientali oltre che a valutare la salute a lungo termine dei pazienti.

Lo studio "Esposizioni postnatali e salute maschile" (EPSAM), in particolare, intende indagare:

- i fattori di rischio post-natali che agiscono durante la pubertà/adolescenza (13-19 anni);
- i fattori di rischio genetici, studiando geni candidati e partecipando al Testicular Cancer Consortium (TECAC).

### Materiali, metodi e risultati attesi

I casi di tumore del testicolo diagnosticati nella popolazione della Provincia di Torino, tra il 1997 e il 2008, sono stati contattati attraverso il Medico di Medicina Generale (MMG) o l'oncologo che gestisce il follow-up clinico.

Per ogni caso diagnosticato sono estratti due controlli dalla popolazione generale, appaiando per anno di nascita e MMG.

Per i casi reclutati su base ospedaliera attraverso l'oncologo sono stati selezionati due controlli ospedalieri tra i ricoverati con patologie non-tumorali e non connesse alla fertilità.

Lo studio EPSAM include 284 casi e 500 controlli. Ogni soggetto ha compilato un questionario e donato un campione di saliva.

EPSAM partecipa a consorzio TECAC, coordinato dal National Cancer Institute americano e dalla University of Pennsylvania, che assembla i dati di numerosi studi europei e americani per studiare le varianti geniche e l'interazione gene-ambiente coinvolte nello sviluppo del tumore del testicolo.

Altre collaborazioni in corso:

- collaborazioni con la Clinical Epidemiology Unit del Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia, per studi basati sui registri svedesi;
- rivalutazione dell'evidenza sull'esistenza della testicular dysgenesis syndrome e fattori di rischio per criptorchidismo;
- conduzione di meta-analisi sui fattori prenatali e rischio di tumore del testicolo (anche in collaborazione con il National Cancer Institute americano);
- collaborazione con la Massey University, Wellington, Nuova Zelanda, per la conduzione di uno studio caso-controllo di popolazione in Nuova Zelanda.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Sono attualmente in corso le seguenti attività:

- rivalutazione dell'evidenza sull'esistenza della testicular dysgenesis syndrome;
- conduzione di meta-analisi sui fattori prenatali e rischio di tumore del testicolo (anche in collaborazione con il National Cancer Institute americano);
- collaborazione con la Massey University, Wellington, Nuova Zelanda, per la conduzione di uno studio caso-controllo di popolazione in Nuova Zelanda.

La comunicazione con i pazienti coinvolti nello studio viene curata attraverso un sito web di tipo divulgativo, aggiornato periodicamente, al seguente indirizzo: <https://sites.google.com/site/progettoepsam/>.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Guido Pastore, Franco Merletti, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Daniela Zugna, Chiara Grasso, Giovenale Moirano, Paola Ivaldi.

### **Risorse e finanziamento**

Regione Piemonte, Union for International Cancer Control (UICC).

### **Pubblicazioni**

- Moirano G, Zugna D, Grasso C, et al. Postnatal risk factors for testicular cancer: the EPSAM case-control study. *Int J Cancer* 2017; 141: 1803-1810.
- Hashibe M, Abdelaziz S, Al-Temimi M, et al. Long-term health effects among testicular cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2016; 10: 1051-1057.
- Grasso C, Zugna D, Fiano V, et al. Subfertility and Risk of Testicular Cancer in the EPSAM Case-Control Study. *PLoS One* 2016; 11: e0169174.
- Moirano G, Zugna D, Grasso C, et al. Baldness and testicular cancer: the EPSAM case-control study. *Andrology* 2016; 4: 251-6.
- Richiardi L, Vizzini L, Pastore G, et al. Lifetime growth and risk of testicular cancer. *Int J Cancer* 2014; 135: 695-701.
- Trabert B, Zugna D, Richiardi L, et al. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 2014; 133: 1900-4.

## Frequenza e infettività di HCV-RNA nei linfociti di soggetti con patologie non correlate a HCV

Responsabile del progetto Franco Merletti

Coordinamento Franco Merletti, Laura De Marco

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Recentemente, è stata descritta una nuova patologia definita "infezione occulta da virus dell'epatite C" (HCV occulta), con HCV-RNA nei linfociti periferici e nelle cellule epatiche, e assenza di anticorpi contro il virus e di RNA virale nel siero. Nei linfociti del sangue periferico dei pazienti con infezione occulta da HCV è stata descritta replicazione di HCV. Sebbene questi pazienti non siano sierologicamente positivi al virus, potrebbero essere potenzialmente infettivi.

Studi preliminari condotti presso il Laboratorio di Epidemiologia Molecolare del CeRMS di Torino hanno evidenziato su un campione di 276 soggetti italiani sani, negativi per sierologia e viremia, una frequenza pari circa al 3% di HCV-RNA nei linfociti. Tale condizione è riconducibile al quadro descritto come "infezione da HCV occulta".

Nonostante HCV sia ormai riconosciuto come agente causale del tumore del fegato, al momento i meccanismi della carcinogenesi virale non sono noti. Studi sulla frequenza di HCV occulta e sulla potenziale infettività virale di linfociti positivi a HCV-RNA potranno fornire indizi rilevanti sui meccanismi patogenetici e sull'opportunità di avviare successivi studi su più ampia scala volti a stimare il rischio di cancerogenesi epatica.

Obiettivi del progetto:

- selezionare soggetti con HCV occulta all'interno di una popolazione priva di patologie epatiche clinicamente evidenziabili o di patologie HCV correlate;
- valutare l'infettività virale di HCV in pazienti con HCV occulta, cioè valutare il potere infettivo di linfociti positivi a HCV-RNA;
- valutare nei linfociti di questi soggetti la presenza di uno o più genotipi HCV prevalenti;
- valutare presenza di HCV occulta nei soggetti con epatiti croniche criptogeniche in collaborazione con la SC Gastroenterologia dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Collaborazione con la Banca del Sangue dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, selezione tra i pazienti afferenti per flebotomia (salasso) di 400 soggetti con patologie non correlate a infezione da HCV (policitemia vera, emocromatosi, emosiderosi secondaria, poliglobulia secondaria).

Criteri di inclusione: negatività alla ricerca sierologica per HCV, HBV e HIV e per la presenza di HCV-RNA nel plasma. In qualità di controlli positivi, circa 50 soggetti afferenti alla Banca del Sangue positivi al virus HCV.

Metodi analisi molecolare: estrazione di RNA linfociti e plasma e retrotrascrizione a cDNA. Rilevazione di HCV-RNA nella frazione leucocitaria mediante kit commerciale (Alfa Wasserman) per l'amplificazione in nested-PCR della regione 5'UTR di HCV. Genotipizzazione mediante kit commerciali Line Probe Assay e/o sequenziamento diretto della regione UTR 5' terminale. Per lo studio sulla potenziale

infettività virale è stata avviata una collaborazione con laboratori di biologia cellulare utilizzando linfociti vitali archiviati e conservati in azoto liquido sino al momento dell'uso.

Attualmente in fase di reclutamento: soggetti con epatiti croniche criptogeniche in collaborazione con la SC Gastroenterologia.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Sono stati conclusi i seguenti processi:

- selezione e reclutamento dei soggetti presso la Banca del Sangue: i 450 soggetti consecutivi tra pazienti con policitemia vera, poliglobulia secondaria, emocromatosi, emosiderosi secondaria e 50 come popolazione di controllo con patologie HCV correlate (positività confermata ai test anti-HCV e/o HCV-RNA);
- è stato allestito un database elettronico con codici identificativi dei soggetti e informazioni relative all'archivio dei campioni in studio e ai risultati dell'analisi sierologiche e molecolari;
- prelievo da ogni paziente di 4 provette in EDTA per la ricerca di HCV-RNA nei linfociti e nel plasma e per la ricerca di anti-HCV, HBsAg, anti-HIV1-2;
- su tutti i casi HCV-RNA positivi nel plasma e/o nel buffy-coat è stata eseguita la genotipizzazione;
- su tutti i soggetti in studio è stato effettuato il dosaggio delle transaminasi seriche;
- sui soggetti HCV-RNA positivi nel buffy-coat è stata eseguita l'analisi della potenziale infettività virale;
- pubblicazione di un manoscritto con i risultati;
- follow-up dei pazienti risultati positivi alla presenza HCV-RNA solo nel buffy-coat per valutare clearance o persistenza del virus.

### **Collaboratori**

Laura Da Marco, Anna Gillio-Tos, Valentina Fiano, Lorenzo Richiardi, Rinaldo Pellicano.

### **Risorse e finanziamento**

Compagnia di San Paolo / FIRMS, Ricerca Sanitaria Finalizzata.

### **Pubblicazioni**

- De Marco L, Manzini P, Trevisan M, et al. Prevalence and follow-up of occult HCV infection in an Italian population free of clinically detectable infectious liver disease. PLoS One 2012; 7: e43541.
- De Marco L, Gillio-Tos A, Fiano V, et al. Occult HCV infection: an unexpected finding in a population unselected for hepatic disease. PLoS One 2009; 4: e8128.

## Studio europeo multicentrico di coorte sugli effetti di lungo termine dell'inquinamento atmosferico (ESCAPE) - Centro di Torino

Responsabile del progetto Claudia Galassi

Coordinamento Università di Utrecht, Paesi Bassi (studio di coorte multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Quantificazione degli effetti di lungo termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute.
- Messa a punto e applicazione di un modello spaziale per la stima dell'esposizione a inquinanti atmosferici.

### Materiali, metodi e risultati attesi

- Sviluppo di una metodologia flessibile per la valutazione dell'esposizione a inquinamento atmosferico della popolazione, con particolare riferimento all'esposizione a particolato e biossidi di azoto. E' prevista la conduzione di campagne di monitoraggio condotte ad hoc e la costruzione di modelli di stima dell'esposizione di tipo LUR (Land Use Regression models) per la predizione delle concentrazioni puntuali dell'inquinante sulla base delle caratteristiche del traffico e del territorio circostanti ricavate tramite sistemi informativi geografici (GIS).
- Applicazione della metodologia di stima dell'esposizione ai soggetti adulti inclusi negli studi di coorte europei selezionati nel centro di Torino (EPIC, SIDRIA, ECRHS) per esaminare, in particolare, l'associazione fra inquinamento atmosferico ed eventi sanitari quali patologie respiratorie, cardiovascolari e oncologiche, mortalità generale e per cause specifiche.
- Sviluppo di stime quantitative dell'associazione fra inquinamento atmosferico ed eventi sanitari in studio.

Lo studio contribuirà, sul lungo periodo, allo sviluppo di stime quantitative dell'impatto dell'esposizione di lungo termine a inquinamento atmosferico in diverse popolazioni europee per gli effetti sanitari esaminati. Fornirà, inoltre, una metodologia di stima dell'esposizione a inquinanti atmosferici (particolato e biossidi di azoto) utilizzabile nel contesto di altri studi epidemiologici.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono state completate le misurazioni delle concentrazioni degli inquinanti (inclusa la composizione del particolato) e sono state raccolte le informazioni sulle variabili territoriali predittive che hanno permesso la costruzione dei modelli spaziali LUR per gli inquinanti in studio; i risultati sono stati pubblicati in articoli scientifici, e i modelli LUR sviluppati nell'ambito del progetto sono stati utilizzati per la stima dell'esposizione a inquinanti in altri studi attualmente in corso.

Portate a termini le analisi epidemiologiche per la valutazione dell'associazione tra l'esposizione di lungo periodo agli inquinanti e i principali effetti sanitari in studio (mortalità per cause naturali, respiratorie e cardiovascolari, incidenza di tumore al polmone, incidenza di eventi coronarici acuti e cerebrovascolari negli adulti): i risultati sono stati pubblicati in numerosi articoli scientifici. E' attualmente in corso un approfondimento dello studio per valutare la possibile associazione tra l'esposizione di lungo periodo a inquinanti atmosferici e l'incidenza di altre patologie oncologiche (diverse dal tumore al polmone) negli adulti.

### Collaboratori

Enrica Migliore, Fulvio Ricceri, Carlotta Sacerdote, Marco Gilardetti.

Collaboratori esterni: ARPA Piemonte (E. Cadum, G. Berti, M. de Maria, F. Lollobrigida), ARPA

Emilia Romagna (A. Ranzi), ScaDU Servizio Sovrazonale di Epidemiologia (G. Costa, R. Onorati), Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio (F. Forastiere, G. Cesaroni, M. Stafoggia), Dipartimento di Sanità Pubblica e di Microbiologia, Università di Torino (R. Bono).

### Risorse e finanziamento

Progetto avviato nell'ambito dell'attività di ricerca finalizzata della Regione Piemonte e del Programma strategico "Ambiente e Salute" (capofila: ISS) del Ministero per la Salute. Progetto co-finanziato dalla Comunità Europea (FP7-ENV-2007-1, Dipartimento di Epidemiologia Lazio).

### Pubblicazioni

- Andersen ZJ, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Postmenopausal Breast Cancer in 15 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 107005. doi: 10.1289/EHP1742.
- Andersen ZJ, Pedersen M, Weinmayr G, et al. Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Brain Tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Neuro Oncol* 2017 Aug 31.
- Pedersen M, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Is There an Association Between Ambient Air Pollution and Bladder Cancer Incidence? Analysis of 15 European Cohorts. *Eur Urol Focus* 2016 Nov 26. pii:S2405-4569(16)30166-3.
- Pedersen M, Andersen ZJ, Stafoggia M, et al. Ambient air pollution and primary liver cancer incidence in four European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Res* 2017; 154: 226-233.
- Raaschou-Nielsen O, Pedersen M, Stafoggia M, et al. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts. *Int J Cancer* 2017; 140: 1528-1537.
- Raaschou-Nielsen O, Beelen R, Wang M, et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ Int* 2016; 87: 66-73.
- de Hoogh K, Gulliver J, Donkelaar AV, et al. Development of West-European PM<sub>2.5</sub> and NO<sub>2</sub> land use regression models incorporating satellite-derived and chemical transport modelling data. *Environ Res* 2016; 151: 1-10.
- Beelen R, Hoek G, Raaschou-Nielsen O, et al. Natural Cause Mortality and Long-Term Exposure to Particle Components: An Analysis of 19 European Cohorts within the Multi-Center ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 525-33.
- Tsai MY, Hoek G, Eeftens M, et al. Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas - Results of the ESCAPE project. *Environ Int* 2015; 84: 181-92. (IF 5.559)
- Wolf K, Stafoggia M, Cesaroni G, et al. Long-term Exposure to Particulate Matter Constituents and the Incidence of Coronary Events in 11 European Cohorts. *Epidemiology* 2015; 26: 565-74. (IF 6.196)
- Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014; 348: f7412.
- Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on naturalcause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 2014; 383: 785-95. (IF 39.207)
- Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, et al. Long-term Exposure to Air Pollution and Cardiovascular Mortality: An Analysis of 22 European Cohorts. *Epidemiology* 2014; 25: 368-78. (IF 6.178)
- Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Cerebrovascular Events: Results from 11 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 919-25. (IF 7.03)
- Wang M, Beelen R, Bellander T, et al. Performance of multi-city land use regression models for nitrogen dioxide and fine particles. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 843-9. (IF 7.03)
- Wang M, Beelen R, Stafoggia M, et al. Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: Results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects. *Environ Int* 2014; 66C: 97-106. (IF 5.664)

## Metilazione del DNA nel tessuto prostatico tumorale e non tumorale come marker di sviluppo e progressione del tumore della prostata

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Lo studio ha lo scopo di identificare marcatori di diagnosi e prognosi per il tumore della prostata, in particolare per differenziare al momento della diagnosi i tumori aggressivi da quelli indolenti e capire, in caso di biopsia negativa, la probabilità di diagnosi di tumore della prostata a una successiva biopsia.

I marcatori di metilazione riguardano geni candidati (GSTP1, RUNX3, APC, PTX2, altri candidati) e la metilazione globale misurata tramite LINE-1.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il progetto si articola in diversi studi.

- Il primo coinvolge due coorti, ciascuna di 250 pazienti diagnosticati presso l'Anatomia patologica dell'Ospedale Molinette di Torino e seguiti nel tempo per mortalità causa-specifica. Sui campioni di tessuto in paraffina dei pazienti selezionati sono eseguite analisi in PCR per la valutazione del grado di ipermetilazione dei geni tumore-associati. Limitatamente ai pazienti che hanno avuto una prostatectomia o una resezione transuretrale della prostata (TURP) si studia anche il pattern di metilazione e l'ipometilazione globale sul tessuto prostatico non-tumorale sia per valutarne la correlazione con il tessuto tumorale sia in associazione con la sopravvivenza.
- Il secondo studio comprende pazienti dell'Anatomia patologica dell'Ospedale Molinette che abbiano ricevuto due prelievi di tessuto prostatico a una distanza di almeno 3 mesi di tempo tra il 1992 e i primi anni del 2000. Sono arruolati nello studio 150 soggetti con un prelievo negativo seguito da uno positivo per tumore (casi dello studio) e 150 pazienti di controllo con due prelievi negativi appaiati. Per entrambi i prelievi per i casi e i controlli si estrae il DNA dal blocchetto di tessuto fissato in paraffina. Lo stato di metilazione è valutato con la tecnica del pirosequenziamento dopo modificazione con bisolfito.
- E' in corso uno studio collaborativo di ampie dimensioni innestato nei registri clinici svedesi, per replicare i principali risultati emersi nei primi due studi. Questo studio (ProMort) prevede la raccolta di un campione di tessuto e informazioni cliniche per 700 pazienti con tumore della prostata a rischio basso o intermedio che siano deceduti a causa del tumore e 700 controlli che, invece, siano ancora vivi o morti per altre cause.
- Dal 2016 è in corso uno studio per capire se la metilazione del DNA nel tessuto prostatico normale e tumorale muti nel tempo e se tale cambiamento possa essere utilizzato come marcatore di diagnosi e prognosi. Lo studio è basato su una serie di coorti di pazienti con biopsie ripetute della prostata e coinvolge in totale circa 600 pazienti.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il reclutamento dei pazienti e le analisi molecolari procedono per gli studi in corso. Per gli altri studi sono in fase di svolgimento analisi statistiche e la preparazione dei report scientifici.

### **Collaboratori**

Valentina Fiano, Anna Gillio-Tos, Franco Merletti, Laura De Marco, Daniela Zugna, Renata Zelic, Olof Akre, Andreas Pettersson.

### **Risorse e finanziamento**

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).

### **Pubblicazioni**

- Fiano V, Zugna D, Grasso C, et al. LINE-1 methylation status in prostate cancer and non-neoplastic tissue adjacent to tumor in association with mortality *Epigenetics* 2017; 12: 11-18.
- Zelic R, Fiano V, Zugna D, et al. Global Hypomethylation (LINE-1) and Gene-Specific Hypermethylation (GSTP1) on Initial Negative Prostate Biopsy as Markers of Prostate Cancer on a Rebiopsy. *Clin Cancer Res* 2016; 15 ;22: 984-92.
- Zelic R, Fiano V, Grasso C, et al. Global DNA hypomethylation in prostate cancer development and progression: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:1-12.
- Richiardi L, Fiano V, Grasso C, et al. Methylation of APC and GSTP1 in non-neoplastic tissue adjacent to prostate tumour and mortality from prostate cancer. *PLoS One* 2013; 8: e68162.

## **MOBI-Kids: rischio di tumore cerebrale da esposizione alle radiofrequenze durante l'infanzia e l'adolescenza. Uno studio multicentrico internazionale**

**Responsabile del progetto Milena Maule**

**Coordinamento studio italiano: Università degli Studi di Torino**

**Studio internazionale: The Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal, Barcellona, Spagna**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Obiettivo generale del progetto è valutare l'effetto cancerogeno dell'esposizione a radiofrequenze (RF) da telefoni cellulari e altre sorgenti sul sistema nervoso centrale dei giovani di età compresa tra 10 e 24 anni.

Sono previsti alcuni obiettivi operativi:

- condurre uno studio epidemiologico caso-controllo multicentrico in quattro regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Emilia Romagna e Toscana);
- partecipare a uno studio internazionale, coordinato da The Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal, Barcellona, Spagna), condotto oltre che in Italia in Austria, Francia, Germania, Grecia, Olanda, Spagna, Israele, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Corea, Giappone e India;
- sviluppare e validare indici di esposizione a campi elettromagnetici;
- raccogliere e stoccare campioni biologici per analisi sulla suscettibilità genetica al tumore cerebrale.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Lo studio prevede la rilevazione dei casi di tumore cerebrale in una fascia di età compresa tra 10 e 24 anni in tutti i reparti ospedalieri rilevanti e il reperimento di due controlli per ciascun caso, selezionati tra soggetti operati per sospetta appendicite, appaiati individualmente a ciascun caso per età, sesso e area di residenza.

Tramite questionario si raccolgono informazioni su variabili demografiche, storia dettagliata di utilizzo del telefono cellulare (telefonate, messaggistica e traffico dati) e di altri dispositivi wireless e sull'esposizione ad altre importanti fonti di ELF o RF nell'ambiente. E' inoltre prevista una sezione dettagliata sulla storia occupazionale e residenziale dei soggetti e domande su altri potenziali confondenti o fattori di rischio. L'informazione sulle modalità e quantità di utilizzo del cellulare sarà validata con dati oggettivi ottenuti dai gestori delle utenze di telefonia. Le esposizioni ambientali di tipo residenziale saranno valutate grazie alla georeferenziazione degli indirizzi.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il reclutamento nello studio si è concluso a giugno 2016. In Italia sono stati identificati 265 casi e 524 controlli. Sono stati intervistati 159 casi, 23 hanno rifiutato di partecipare, 3 sono risultati irrintracciabili, mentre 80 casi sono stati esclusi per adesione al protocollo internazionale dello studio. Relativamente ai controlli, ne sono stati intervistati 341. Centotrentanove controlli hanno rifiutato di partecipare allo studio, mentre 44 sono risultati irrintracciabili.

Tutte le diagnosi sono state verificate e classificate utilizzando l'ICD-O-3. Le immagini radiologiche di 236 casi (89.1% del totale degli intervistati) sono state analizzate da un neuroradiologo il quale,

utilizzando modelli tridimensionali del cervello, ha mappato la localizzazione della lesione, cercando di identificarne il punto di origine e i contorni.

Sono stati raccolti 357 campioni di saliva, relativi a 132 casi (8.30% del totale dei casi intervistati) e 225 controlli (66.0% del totale dei controlli intervistati) dello studio.

E' stata inoltre effettuata la raccolta dei dati sull'uso del cellulare presso gli operatori di telefonia mobile.

Le analisi dei dati per la valutazione degli effetti cancerogeni delle radiofrequenze e delle altre esposizioni sono al momento in corso e coordinate da ISGlobal.

### **Collaboratori**

Franco Merletti, Enrica Migliore, Laura Davico.

### **Risorse e finanziamento**

Unione Europea, VII Programma Quadro (FP7/2007-2013, grant agreement nr. 226873).

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Ricerca Finalizzata 2009.

### **Pubblicazioni**

[www.mbkds.com](http://www.mbkds.com)

- Sato Y, Kojimahara N, Kiyohara K, Endo M, Yamaguchi N. Appendicitis study group of Mobi-kids Japan. Association between climatic elements and acute appendicitis in Japan. *J Surg Res* 2017; 211: 64-69.
- Calderón C, Ichikawa H, Taki M, et al. ELF exposure from mobile and cordless phones for the epidemiological MOBI-Kids study. *Environ Int* 2017; 101: 59-69.
- Langer CE, de Llobet P, Dalmau A, et al. Patterns of cellular phone use among young people in 12 countries: Implications for RF exposure. *Environ Int* 2017; 107: 65-74.
- Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, et al. The MOBI-Kids Study Protocol: Challenges in Assessing Childhood and Adolescent Exposure to Electromagnetic Fields from Wireless Telecommunication Technologies and Possible Association with Brain Tumor Risk. *Front Public Health* 2014; 2: 124.
- Calderón C, Addison D, Mee T, et al. Assessment of extremely low frequency magnetic field exposure from GSM mobile phones. *Bioelectromagnetics* 2014; 35: 210-21.

## **Studio Piccolipiù: arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nuovi nati**

**Responsabile del progetto** Lorenzo Richiardi

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Piccolipiù è un progetto scientifico finanziato e promosso dal Centro Nazionale di Prevenzione e Controllo delle Malattie (CCM) e dal Ministero della Salute. Si tratta di uno studio di coorte che ha lo scopo di identificare i principali fattori di rischio che a partire dalla gravidanza, e in seguito dopo la nascita, possono essere associati allo sviluppo del bambino e ad alcuni dei più comuni problemi di salute.

Il progetto si pone anche l'obiettivo di promuovere l'adozione di comportamenti salutari tramite interventi di provata efficacia per la salute del bambino mediante sistemi tradizionali (libretti, newsletter) e innovativi (social media).

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Lo studio coinvolge diversi centri nascita dislocati a Torino, Trieste, Viareggio, Firenze e Roma. Ciascun centro ha arruolato 500 bambini al momento del parto per un totale di 3mila bambini; per ogni bambino sono raccolti un campione di sangue cordonale e un campione di sangue materno. Il reclutamento nel centro di Torino è avvenuto tra il 2011 e il 2013 presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Le mamme partecipanti rispondono a un primo questionario durante il ricovero in ospedale e a successivi questionari a 6 mesi e a 1 anno dal parto. I bambini sono invitati a un follow-up clinico sullo sviluppo neurocognitivo e sullo sviluppo antropometrico all'età di 4 anni. Nel 2018 si prevede il follow-up dei 6/7 anni del bambino.

Lo studio contribuisce al progetto europeo Exposomics sugli effetti molecolari dell'inquinamento atmosferico, al consorzio PACE e al progetto europeo STOP sull'obesità.

Materiali informativi con contenuti di prevenzione vengono resi disponibili, in vari formati, alle famiglie partecipanti al progetto. La comunicazione e la divulgazione del progetto avvengono attraverso il sito dello studio [www.piccolipiu.it](http://www.piccolipiu.it). Nell'ambito del progetto è stato sviluppato il sito [piccolipiuinforma](http://piccolipiuinforma.it) per la promozione degli stili di vita sani per la prevenzione dell'obesità infantile.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

L'arruolamento su base nazionale è concluso. Nel corso del 2017 si è svolto il follow-up dei 4 anni del bambino.

### **Collaboratori**

Assunta Rasulo, Laura Fiorini, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Valentina Fiano, Franco Merletti, Costanza Pizzi.

### Risorse e finanziamento

Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) - Ministero della Salute.

### Pubblicazioni

- Felix JF, Joubert BR, Baccarelli AA, et al. Cohort Profile: Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE) Consortium. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 22-230. doi: 10.1093/ije/dyx190. PubMed PMID: 29025028; PubMed Central PMCID: PMC5837319.
- Robinson O, Keski-Rahkonen P, Chatzi L, et al. Cord Blood Metabolic Signatures of Birth Weight: A Population-Based Study. *J Proteome Res.* 2018 Mar 2;17(3):1235-1247. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00846. Epub 2018 Feb 9. PubMed PMID: 29401400.
- Toccaceli V, Serino L, Stazi MA. Informed consent, and an ethico-legal framework for paediatric observational research and biobanking: the experience of an Italian birth cohort study. *Cell Tissue Bank.* 2014; 15: 579-90.
- Farchi S, Forastiere F, Vecchi Brumatti L, et al. Piccolipiù, a multicenter birth cohort in Italy: protocol of the study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 36.

## Stato di metilazione di HLA-G, infezione da HPV e neoplasie cervicali: studio caso-controllo condotto su una popolazione brasiliana

Responsabile del progetto Franco Merletti

Coordinamento Franco Merletti, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo principale: valutazione del ruolo delle modificazioni epigenetiche (de-metilazione del promotore) e genetiche (polimorfismi) di HLA-G sullo sviluppo di lesioni neoplastiche cervicali.

La correlazione diretta tra il tumore della cervice uterina e la persistenza dell'infezione da papillomavirus umano (HPV) è riconosciuta, ma il meccanismo che favorisce la persistenza virale nelle cellule cervicali è ancora ignoto. Tra le numerose ipotesi, si annovera la maggiore o minore predisposizione del sistema immunitario nel controllo e nella risoluzione di questo tipo di infezione.

Alcune evidenze scientifiche hanno mostrato il possibile coinvolgimento di una proteina implicata nella soppressione della risposta immunitaria, l'HLA-G, e in particolare nell'immunoescape del tumore dal sistema immunitario.

Per valutare il ruolo delle modificazioni genetiche ed epigenetiche di HLA-G sullo sviluppo di lesioni neoplastiche cervicali si è allestito uno studio caso-controllo in cui confrontare lo stato di HLA-G in soggetti con cellule cervicali atipiche (lesioni CIN II - CIN III) rispetto a soggetti con cellule citologicamente normali, in relazione con lo stato di infezione da HPV.

Possibile estensione all'analisi di metilazione di altri geni umani e di geni virali relativi ai soggetti con infezione da ceppi 16, 18, 31 e 45.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Collaborazione Unità di Epidemiologia dei Tumori dell'Università degli Studi di Torino e Lab of Immunogenetics and Histocompatibility (LIGH), Federal University of Paraná, Curitiba, Brasile. Studio caso-controllo che coinvolge 789 donne (15- 47 anni) afferenti a tre centri di riferimento per le analisi citologiche cervico-vaginali di Curitiba.

Non essendo localmente attivi programmi organizzati per lo screening del tumore cervicale, la popolazione presenta prevalenza di lesioni cervicali di alto grado più elevata rispetto a quella italiana. Controlli: 510 donne con esito cito/istologico normale. Casi: 279 donne con esito istologico CIN2 (150) o CIN3 (129). A tutte le donne è stato proposto un questionario per raccogliere informazioni anamnestiche riguardanti dati demografici (età, gruppo etnico, livello d'istruzione) e abitudini di vita (attività sessuale, numero di gravidanze, esposizione al fumo).

A tutte le donne è stato chiesto di donare un campione di cellule cervicali e un campione di sangue; il campione cervicale da utilizzare per le analisi dello stato di infezione da HPV e di metilazione di HLA-G; il campione di sangue viene utilizzato per le analisi dei polimorfismi di HLA-G.

Metodi analitici per lo stato di infezione da HPV: PCR con primer GP5+/GP6+; genotipizzazione con multiplex PCR.

Metodi analitici per lo studio di metilazione del gene HLA-G: pirosequenziamento. Metodi analitici per analisi delle varianti alleliche di HLA-G: PCR con sonde specifiche per la sequenza analizzata (SSOP, sequence specific oligonucleotide probes-PCR) e tecnologia Luminex.

Lo studio darà informazioni sul possibile coinvolgimento di HLA-G nello sviluppo di neoplasie cervicali: l'eventuale presenza di de-metilazione del promotore di HLA-G o di particolari polimorfismi di HLA-G nei casi rispetto ai controlli potrebbe indicare una maggiore predisposizione alla persistenza virale e allo sviluppo di lesioni.

Si sono svolte nel corso del 2017 analisi della metilazione dei geni virali di ceppi selezionati (16, 18, 31, 45).

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Sono ad oggi conclusi i seguenti processi.

- Reclutamento della popolazione in studio (15-47) in Curitiba (Brasile): 279 casi (CIN II e CIN III) e 510 controlli (citologia normale): 2011.
- Allestimento del database che raccoglie tutte le informazioni demografiche, anamnestiche e riguardanti stili di vita e abitudini sessuali ottenute dai questionari: 2011.
- Archivio del DNA estratto dai campioni cervicali e di sangue ottenuti dalle donne partecipanti: 2011.
- Screening per la presenza di HPV nei campioni cervicali e genotipizzazione dei campioni positivi: 2011.
- Analisi dello stato di metilazione del promotore di HLA-G su un sottogruppo di 76 controlli e 96 casi: 2012.
- Pubblicazione del manoscritto che incorpora i risultati: 2012.
- Analisi della metilazione del promotore di ulteriori 4 geni umani (CADM1, MAL, DAPK1, RARb) 2016.
- Analisi della metilazione di 3 regioni virali: 2017.
- Analisi statistiche della metilazione dei geni umani e virali: 2017.

### **Collaboratori**

Lorenzo Richiardi, Laura De Marco, Valentina Fiano, Morena Trevisan, Anna Gillio-Tos, Carlotta Sacerdote.

### **Risorse e finanziamento**

Compagnia di San Paolo / FIRMS; Ministero della Salute.

### **Pubblicazioni**

- Gillio-Tos A, Bicalho Mda G, Fiano V, et al. Case-control study of HLA-G promoter methylation status, HPV infection and cervical neoplasia in Curitiba, Brazil: a pilot analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 61 8. (IF 3.01)
- Valentina Fiano, Morena Trevisan, Francesca Fasanelli, et al. Methylation in host and viral genes as marker of aggressiveness in cervical lesions: a cross sectional analysis in 543 unscreened women. Submitted *Cancer Research*.

## Infezione virale e immunodepressione nell'eziologia dei tumori cutanei

**Responsabile del progetto Corrado Magnani**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

I soggetti immunodepressi, soprattutto trapiantati d'organo (OTR), costituiscono un gruppo di pazienti in forte espansione numerica che sviluppano un'elevata incidenza di tumori. Molti di questi tumori sono associati alla riattivazione di virus il cui potenziale oncogeno è soppresso dalla risposta immunitaria nel soggetto normocompetente.

Tra i tumori che si sviluppano in questi pazienti che non hanno ancora un'eziologia virale ben definita, il tumore cutaneo è sicuramente la forma di tumore maligno più frequente; nel 95% dei casi si tratta di non melanoma skin cancer (NMSC).

Oltre ai ben noti fattori di rischio per NMSC, anche l'infezione/riattivazione dei beta-papillomavirus (b-HPV) e polyomavirus umani (HPyV) è stata associata allo sviluppo di questi tumori nei soggetti immunodepressi. Risulta però difficile dimostrare un ruolo causativo certo di questi virus con il solo approccio epidemiologico in quanto virus ubiquitari normalmente presenti nella popolazione.

Gli obiettivi del progetto sono:

- definire le basi molecolari del ciclo infettivo naturale di b-HPV e HPyV nei soggetti immunodepressi, per verificare se variazioni temporali nell'espressione genica virale, nella replicazione genomica o nella risposta anticorpale dell'ospite (qualitative e/o quantitative) possano essere associate con lo sviluppo di NMSC in OTR;
- coinvolgere tutti i reparti interessati allo sviluppo clinico del paziente al fine di realizzare una banca dati comune.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Vengono inclusi nello studio i pazienti provenienti dal Centro Trapianti di Rene dell'Ospedale "Maggiore della Carità" di Novara. All'interno di questa casistica vengono individuati coloro che hanno sviluppato NMSC. Le lesioni sono analizzate per la ricerca di proteine fondamentali per il tropismo del virus. Al fine di valutare l'associazione tra il b-HPV e HPyV e i NMSC.

I pazienti, inoltre, vengono caratterizzati in base a diverse variabili cliniche, che potranno rappresentare possibili fattori di rischio.

In sintesi, il progetto è indirizzato in primo luogo a sviluppare modelli sperimentali in vitro e in vivo per la caratterizzazione molecolare della storia naturale dell'infezione e riattivazione di b-HPV e HPyV nell'ospite immunodepresso al fine di stabilire definitivamente un ruolo causativo di questi virus nella conversione maligna cutanea nei soggetti trapiantati (OTR).

Successivamente, a definire l'eziologia virale dei tumori cutanei in OTR con l'obiettivo di sviluppare nuovi interventi diagnostici, prognostici e possibilmente terapeutici, grazie alla realizzazione di una futura banca dati che coinvolga tutti i reparti interessati.

Lo studio è condotto in collaborazione con: il Laboratorio di Virologia Molecolare dell'Università del Piemonte Orientale di Novara (Marisa Gariglio); la SCU Nefrologia Trapianto Renale presso l'Azienda

Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara (Piero Stratta); la SCU Epidemiologia dei Tumori del CPO Piemonte - Novara (Corrado Magnani).

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Lo studio è in corso. Effettuate con esito positivo le valutazioni preliminari di fattibilità.

### **Collaboratori**

Tiziana Cena.

### **Risorse e finanziamento**

Il progetto risulta in attesa di finanziamento.

### **Pubblicazioni**

Attese al termine del progetto.

## Applicazione dei metodi dell'inferenza causale

**Responsabile del progetto** Lorenzo Richiardi

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Lo studio si prefigge di applicare ed eventualmente sviluppare i nuovi metodi dell'inferenza causale in studi di popolazione, con particolare riferimento ai directed acyclic graphs, alle analisi di mediazione, al bias di selezione e alla valutazione del confondimento.

Dal 2017 le attività contribuiscono al progetto europeo LifeCycle che si focalizza sulla life-course epidemiology.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il progetto si articola nei seguenti studi:

- effetto della selezione al baseline in studi di coorte e rischio di selection bias; sono condotte sia valutazioni di tipo teorico sia esempi empirici nella coorte NINFEA che recluta i partecipanti via internet;
- mediation analysis in studi di epidemiologia sull'eziologia dell'asma nel bambino e sulla crescita, separando l'effetto di esposizioni che intercorrono in gravidanza ed esposizioni post-natali; le analisi sono condotte nell'ambito degli studi di coorte di nuovi nati;
- mediation analysis in studi in campo oncologico, sia eziologici che di prognosi, che includono:
- ruolo prognostico della metilazione del DNA in coorti di pazienti con tumore della prostata reclutati presso l'Ospedale Molinette di Torino;
- studio sulle differenze etniche nella sopravvivenza per tumore della cervice nella popolazione neozelandese;
- studi collaborativi di epidemiologia clinica condotti all'interno dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
- analisi di studi osservazionali secondo il principio dei clinical trial (come descritto in Hernan M et al. Epidemiology 2008);
- svolgimento di corsi monografici sui metodi dell'inferenza causale.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Alcuni articoli sono stati pubblicati, altri sono in corso di preparazione e ulteriori analisi proseguiranno nel corso del 2018.

### Collaboratori

Franco Merletti, Daniela Zugna, Costanza Pizzi, Milena Maule, Francesca Fasanelli, Maja Popovic.

### Pubblicazioni

- Richiardi L, Zugna D, Bellocco R, Pizzi C. [Causal inference in epidemiology: a fruitful debate]. Epidemiol Prev 2017; 41: 76-77.
- Richiardi L, Barone-Adesi F, Pearce N. Cancer subtypes in aetiological research. Eur J Epidemiol 2017; 32: 353-361.

- D'Amelio P, Sassi F, Buondonno I, et al. Effect of intermittent PTH treatment on plasma glucose in osteoporosis: A randomized trial. *Bone* 2015; 76: 177-84.
- Pizzi C, Pearce N, Richiardi L. Noncollapsibility in studies based on nonrepresentative samples. *Ann Epidemiol* 2015; 25: 955-8.
- Richiardi L, Pizzi C. Inverse probability weighting (IPW) and baseline selection in etiological cohort studies. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 52-4.
- López T, Pumarega JA, Pollack AZ, et al. Adjusting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids and symptoms: a causal framework for the association with K-ras mutations in pancreatic cancer. *Chemosphere* 2014; 114: 219-25.
- Pearce N, Richiardi L. Commentary: Three worlds collide: Berkson's bias, selection bias and collider bias. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 521-4.
- Richiardi L, Pizzi C, Pearce N. Representativeness. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 632-3.
- Richiardi L, Pizzi C, Pearce N. Commentary: Representativeness is usually not necessary and often should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1 018-22.
- Richiardi L, Bellocco R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1511-9.

## Studio multicentrico italiano sui linfomi non Hodgkin

**Responsabile del progetto** Corrado Magnani

**Coordinamento** Luigi Cocco, Università di Cagliari

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo principale del progetto è l'analisi dei fattori di rischio esterni per il linfoma e dell'interazione con caratteristiche genetiche. Lo studio concorre a progetti internazionali nell'ambito del Genoma wide association study (GWAS).

Si tratta di uno studio epidemiologico caso-controllo ospedaliero, con casi affetti dai linfomi identificati precedentemente e reclutati in ambito ospedaliero e con un campione di controlli scelti tra i ricoverati per altre patologie. Casi e controlli sono appaiati per età, sesso e per area geografica di residenza.

Lo studio è condotto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara.

Il reclutamento si è svolto dal 01/01/2012 al 30/06/2013 con riferimento alla data di incidenza dei casi.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Nello studio sono considerati come casi i soggetti residenti nelle aree di interesse, con diagnosi di linfoma non Hodgkin, mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, secondo le indicazioni dello studio collaborativo incidenti nel periodo d'indagine.

Tali soggetti sono reclutati attraverso il contatto periodico (settimanale) con i medici dei servizi di Ematologia e dei reparti di ricovero delle Aziende Ospedaliere presso le quali si svolge lo studio.

La rilevazione settimanale viene effettuata dall'intervistatore/intervistatrice o da altro operatore incaricato.

I soggetti considerati come controlli sono persone del tutto simili ai casi, ma senza la presenza della malattia dei casi o una malattia ad essa correlata.

I controlli vengono scelti in modo da costituire un campione rappresentativo della popolazione da cui sono originati i casi. Quando, per ragioni di fattibilità, la scelta del disegno dello studio epidemiologico ricade sui controlli ospedalieri è necessario effettuare alcune selezioni per escludere i soggetti ricoverati a causa di malattie che sono associate ai fattori di rischio in studio.

Lo studio prevede l'effettuazione di analisi genetiche relative a:

- ricerca di polimorfismi noti che potrebbero aumentare il rischio di sviluppare un linfoma o un mieloma, in associazione con esposizione a singole sostanze chimiche;
- ricerca di polimorfismi non ancora noti, ma che potrebbero essere suggeriti da altre indagini e che potrebbero influenzare il rischio di sviluppare un linfoma o un mieloma in associazione con esposizione;
- GWAS, metodica che esplora l'intero genoma per riconoscere polimorfismi non ancora noti associati con il rischio di sviluppare un linfoma o un mieloma.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono stati inclusi (intervista e prelievo ematico) 100 casi e 100 controlli reclutati nell'area di Novara. Sono in corso le analisi dei dati e le analisi di laboratorio.

### **Collaboratori**

Marina Padoan.

### **Risorse e finanziamento**

Finanziamento MIUR (Programma Prin) e AIRC.

### **Pubblicazioni**

- Sanna S, Satta G, Padoan M, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor and risk of lymphoma subtypes. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2017; 8: 40-44.
- Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M, et al. Analysis of Heritability and Shared Heritability Based on Genome-Wide Association Studies for Thirteen Cancer Types. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107. (IF 12.583)

## Uso di Big data in Epidemiologia ambientale e occupazionale (BEEP)

Responsabile del progetto **Enrica Migliore**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

L'obiettivo generale del progetto è quello di stimare gli effetti sanitari dell'inquinamento atmosferico e acustico e delle variabili meteo-climatiche sulla salute della popolazione italiana, con focus su: a) rischi di ospedalizzazione e mortalità nei residenti delle principali aree metropolitane italiane, b) rischi di infortuni in popolazioni di lavoratori in relazione a fattori di rischio ambientale e rischi di incidente in itinere in relazione alla mobilità della popolazione e agli eventi climatici.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Per il raggiungimento degli obiettivi verranno sfruttate le potenzialità dei "big data" relative a: uso del territorio, dati satellitari, telefonia mobile, stime modellistiche, dati sanitari di mortalità, ospedalizzazioni, infortuni occupazionali e incidenti in itinere. Il progetto è strutturato in quattro obiettivi specifici secondo domini spaziali di risoluzione via via crescente. Verranno quindi fornite stime di effetto sanitario a livello nazionale, regionale e comunale, e verranno esplorati aspetti di micro-scala nell'area metropolitana di Roma per cogliere contrasti spaziali. Questo consentirà di fornire un quadro composito relativo al crescente problema degli impatti sanitari degli eventi meteorologici estremi e dell'inquinamento atmosferico e acustico a livello nazionale in popolazione generale e in coorti occupazionali.

Collaborano al progetto i seguenti enti:

- Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio/ASL Roma 1;
- ARPAE Emilia Romagna – Dir. Tecnica, CTR Ambiente e Salute;
- Servizio Interaziendale di Epidemiologia, Arcispedale S. Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia;
- Agenzia Regionale Sanitaria AReS – Puglia;
- Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico (DASOE) Assessorato Salute Regione Sicilia;
- CNR Sede Secondaria di Roma – Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima (CNR - ISAC);
- CNR Sede Secondaria di Pisa – Istituto per i Processi Chimico-Fisici (CNR – IPCF).

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il progetto è in fase di avvio e ha durata biennale.

### Collaboratori

Claudia Galassi

### Risorse e finanziamento

Bando INAIL.

### Pubblicazioni

Attese al termine del progetto.



## Evidence-Based Medicine e qualità dell'assistenza ospedaliera

**Responsabile del progetto** Giovannino Ciccone

**Coordinamento** CPO Piemonte (attività corrente)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Nel corso degli ultimi quindici anni circa, l'epidemiologia clinica ha svolto un ruolo importante nella formazione, diffusione e applicazione critica dei metodi della Evidence-Based Medicine (EBM), in ambito aziendale, regionale e nazionale.

A partire dal 1998, attraverso il coordinamento di un gruppo di lavoro aziendale, multidisciplinare e multiprofessionale, l'attività svolta ha avuto come obiettivi principali la promozione della conoscenza dei metodi EBM, la selezione di problemi assistenziali a elevata priorità meritevoli di interventi specifici e la gestione di progetti di intervento con gruppi di lavoro dedicati che hanno condotto revisioni critiche delle migliori evidenze disponibili, produzione di documenti aziendali (ad es. linee guida), la loro implementazione e valutazione.

Inoltre, nell'ambito delle attività di EBM, l'epidemiologia clinica ha svolto un ruolo di supporto per altri gruppi di lavoro aziendali e regionali nella revisione della letteratura, nella valutazione di rapporti di Health Technology Assessment (HTA) e nella conduzione di studi di clinical audit aziendali.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La Struttura Semplice Dipartimentale di Epidemiologia clinica e valutativa dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino coordina un gruppo di lavoro sull'EBM impegnato in diverse attività, tra le quali:

- la formazione dei medici e di altre figure professionali sui temi dell'EBM e della clinical governance;
- la ricerca e la valutazione critica di letteratura su argomenti selezionati (sia su richieste specifiche interne all'Azienda sia provenienti dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta);
- la produzione e aggiornamento di linee guida cliniche;
- il supporto metodologico ai gruppi di lavoro impegnati nell'elaborazione di linee guida e documenti di indirizzo per il miglioramento della efficacia e sicurezza a livello aziendale;
- la partecipazione a progetti aziendali di miglioramento della qualità dell'assistenza;
- il coordinamento di studi di clinical audit, spesso mirati su argomenti oggetto di linee guida aziendali;
- la partecipazione, come referenti aziendali, a progetti di ricerca/intervento di tipo nazionale, all'interno di sperimentazioni finanziate dal Ministero della Salute.

Dal 2016 la struttura partecipa alla Commissione Terapeutica Oncologica sui farmaci della Regione, in particolare per la valutazione dei nuovi farmaci per i quali sia richiesto un parere per un uso appropriato attraverso la ricerca e valutazione critica delle evidenze, il confronto con clinici esperti e nella valutazione dell'impatto sul budget regionale.

Nel 2018 è prevista la valutazione di diversi farmaci, con la produzione delle relative monografie, pareri sintetici, e la pianificazione di sistemi di monitoraggio.

A livello aziendale è prevista, inoltre, la conclusione della linea guida sulla gestione dei pazienti in trattamento con farmaci antiaggreganti che devono sottoporsi a procedure invasive.

Nel 2018 sarà inoltre sviluppata dal team di informatici della SSD una applicazione per sistemi Android e IOS della linea guida sulla terapia antibiotica empirica elaborata nell'AOU.

La SSD è impegnata nelle attività della Commissione aziendale di HTA per la valutazione di nuove tecnologie e device di cui si richiede l'acquisto.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Nel corso del 2017 sono state concluse e presentate le linee guida sulla prevenzione delle reazioni allergiche in anestesia, sulla trasfusione di emazie e l'aggiornamento sulla terapia antibiotica empirica e sono proseguiti i lavori sul documento relativo alla gestione di pazienti in trattamenti antitrombotici che devono essere sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici.

Il rapporto di HTA sul percorso assistenziale dei pazienti con NSCLC è stato concluso e inviato alla Direzione Generale dell'AOU nei primi mesi del 2017.

### **Collaboratori**

Claudia Galassi, Eva Pagano, Chiara Monagheddu, Enrica Migliore, Luca Scaglione.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali della SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa e del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Gruppo EBM. Prevenzione e trattamento delle reazioni acute da ipersensibilità in corso di anestesia. Torino, 2017
- Gruppo EBM. Trasfusione dei globuli rossi: raccomandazioni. Torino, 2017
- Pagano E, Cattel F, Monagheddu C, et al. L'inserimento dei farmaci nel prontuario aziendale: un esempio di valutazione multidisciplinare per migliorare l'appropriatezza d'uso. Associazione Italiana di Economia Sanitaria, 21° Conferenza Annuale, Bologna, 3-4 Novembre 2016.
- Cattel F, Bianco A, Valinotti G, et al. L'inserimento dei farmaci nel prontuario aziendale: un esempio di valutazione multidisciplinare per migliorare l'appropriatezza d'uso. IX Congresso Nazionale SIHTA. Roma, 13-15 Ottobre 2016.
- Gruppo EBM. Nuovi Anticoagulanti Orali - Note pratiche di utilizzo in ambito ospedaliero. AOU Città della salute e della Scienza di Torino, ottobre 2014.
- Ciccone G. Evidence-based medicine: a movement in crisis? *Recenti Prog Med* 2014; 105: 315-6.
- C.I.O.-C.A.-Gruppo EBM. Manuale di Terapia Antibiotica Empirica Reparti di Medicina, Chirurgia Generale e Urologia. Giugno 2013.
- Sacerdote C, Bordon R, Pitarella S, et al. Compliance with clinical practice guidelines for breast cancer treatment: a population-based study of quality-of-care indicators in Italy. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 28.

## Linee guida regionali per l'oncologia e audit clinico-organizzativi

**Responsabile del progetto** Giovannino Ciccone

**Coordinamento** CPO Piemonte e Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il progetto, avviato dapprima nel 2000 a carattere sperimentale, su mandato della Commissione Oncologica Regionale (COR), è stato condotto in seguito in stretta collaborazione con la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Obiettivo principale dell'iniziativa era valutare la fattibilità e l'utilità della produzione a livello regionale di linee guida (LG) clinico-organizzative, realizzate con metodo evidence-based e adattate al contesto organizzativo della Rete Oncologica, finalizzate a migliorare l'appropriatezza dell'assistenza per i principali tumori.

Il progetto prevedeva, in aggiunta all'elaborazione delle LG, una strategia di diffusione dei documenti, delle indicazioni per una loro implementazione locale e il monitoraggio centrale di indicatori sul loro impatto in termini di processo, esito e costi, attraverso l'uso sia di dati amministrativi sia di studi mirati.

### Materiali, metodi e risultati attesi

I principali aspetti metodologici seguiti nelle diverse fasi del progetto sono stati:

- l'attenzione alla costituzione di gruppi di lavoro allargati che includevano tutte le principali competenze e i punti di vista coinvolti dalla specifica LG;
- la definizione di requisiti comuni di tipo formale, di contenuto e del metodo di produzione delle LG;
- la ricerca e la valutazione critica delle principali LG e le revisioni sistematiche disponibili sui quesiti affrontati nelle LG regionali;
- l'adattamento locale delle raccomandazioni di altre LG e l'elaborazione di raccomandazioni originali per aspetti trascurati o non aggiornati in altre LG;
- la ricerca di un largo consenso nel gruppo di lavoro e la raccolta e valutazione di commenti alla bozza della LG da parte della COR e di altri revisori esterni;
- la predisposizione di un piano di diffusione, di implementazione e di valutazione della LG.

In collaborazione con la Rete Oncologica sono state condotte diverse valutazioni di impatto delle linee guida attraverso l'uso dei dati sanitari correnti e studi mirati al clinical audit per la valutazione dell'appropriatezza assistenziale su specifici quesiti.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono state prodotte linee-guida a livello regionale per il tumore del colon-retto, della mammella, del polmone, dei sarcomi dei tessuti molli e della prostata e sull'uso dei bifosfonati nei pazienti oncologici.

Nel corso del 2016-17 sono stati realizzati diversi corsi di formazione circa la conduzione dei clinical audit, rivolti agli operatori della Rete Oncologica, in previsione di una successiva attività di monitoraggio.

Al momento non è prevista l'elaborazione di nuove LG regionali, né l'aggiornamento di quelle già pubblicate.

Il responsabile del progetto è componente di due commissioni della Rete Oncologica che valutano e danno indicazioni sulla produzione di documenti clinici relativi a problemi assistenziali complessi (coordinatore: Filippo Montemurro) e all'uso della diagnostica di laboratorio come guida alle decisioni terapeutiche (coordinatore: Mario Clerico).

### **Collaboratori**

Claudia Galassi, Eva Pagano, Daniela Di Cuonzo, Laura Crosetto, Marco Gilardetti, Anna Castiglione, Marisa Fiordalisse.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Sobrero S, Pagano E, Piovano E, et al. Is Ovarian Cancer Being Managed According to Clinical Guidelines? Evidence From a Population-Based Clinical Audit. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1615-1623. (IF 2.116)
- Sacerdote C, Bordon R, Pitarella S, et al. Compliance with clinical practice guidelines for breast cancer treatment: a population-based study of quality-of-care indicators in Italy. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 28.

## Studio HOT (Hormones Opposed by Tamoxifen)

Responsabile del progetto Antonio Ponti

Coordinamento Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Lo studio HOT è uno studio clinico multicentrico controllato che prevede la randomizzazione delle donne in studio in due bracci (placebo vs tamoxifen) e che si propone di confermare l'osservazione che l'associazione di terapia ormonale sostitutiva (HRT) e tamoxifen a basso dosaggio è in grado di:

- mantenere i benefici della HRT sulla riduzione delle vampate di calore, della secchezza vaginale, del calo del desiderio sessuale, dell'affaticamento e dell'insonnia, dei disturbi dell'umore, del rischio aumentato di osteoporosi e di invecchiamento cerebrale;
- diminuire il rischio di carcinoma alla mammella che può essere associato all'uso prolungato di HRT.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Nei centri di screening mammografico di Prevenzione Serena di Torino sono reclutate le donne, residenti in Torino o in Piemonte, in menopausa e che effettuano terapia ormonale sostitutiva, invitandole a partecipare a un colloquio di gruppo o alternativamente il contatto avviene tramite ginecologo o medico curante.

In occasione del colloquio viene illustrato lo studio, si compilano le schede di contatto ed eleggibilità, si consegna il consenso informato e viene fissato l'appuntamento per la visita medica, durante la quale viene effettuata anche l'ecotomografia transvaginale. L'ingresso in HOT avviene soltanto se è disponibile l'esito della mammografia. Sono compilate le schede del trial. Si provvede a randomizzazione e consegna del farmaco necessario fino al follow-up successivo.

Quest'ultimo prevede la consegna del farmaco e la compilazione delle schede del trial. In caso di problematiche cliniche, le donne vengono inviate al proprio ginecologo o al Centro per la Menopausa. Il follow-up annuale prevede mammografia (nei centri di screening) e visita senologica.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il progetto è iniziato a febbraio 2003. Il gruppo di lavoro di Torino ha definito un protocollo organizzativo dettagliato per la gestione dello studio. Nell'autunno 2006 è stato ultimato il reclutamento. Il centro di Torino è stato il quarto in Italia, su una ventina di centri, in termini di numero di soggetti reclutati (100).

Nell'anno 2016, essendo ormai lo studio al termine, si è concluso il follow-up periodico sia anagrafico (N=33 donne) sia clinico (N=7 donne) delle pazienti ancora in studio.

E' in corso l'analisi multicentrica dei dati.

### Collaboratori

Sabina Pitarella, Alfonso Frigerio, Nereo Segnan, Denise Casella.

### **Risorse e finanziamento**

Il progetto è finanziato da: Istituto Europeo di Oncologia; Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori; Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro; American Cancer Foundation; Regione Piemonte.

### **Pubblicazioni**

- DeCensi A, Bonanni B, Maisonneuve P, et al; Italian HOT Study Group A phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users: the HOT study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2753-60.

## Centro per i trial clinici e progetto EPICLIN

**Responsabile del progetto** Giovannino Ciccone

**Coordinamento** CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

La SSD Epidemiologia clinica e valutativa dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino svolge una funzione di promozione di studi indipendenti, con una duplice funzione:

- di riferimento regionale, per la consulenza metodologica sui trial clinici, per il disegno, il coordinamento e l'analisi di studi collaborativi, in particolare nell'ambito delle Reti oncologica e onco-ematologica piemontesi;
- di Clinical Trial Center aziendale, a supporto dei gruppi di ricerca impegnati in diverse discipline, per gli aspetti epidemiologici, statistici e di metodologia della ricerca clinica.

Inoltre, attraverso la piattaforma EPICLIN, svolge un importante servizio di supporto alla raccolta dei dati in studi multicentrici, alla randomizzazione e al monitoraggio degli studi, attraverso la predisposizione di CRF elettroniche e database accessibili sul web.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Per promuovere una maggiore qualità della ricerca clinica è stata svolta un'attività formativa attraverso l'organizzazione di corsi e seminari su argomenti specifici riguardanti la metodologia dei trial, della statistica applicata e della ricerca clinica in generale. L'attività di consulenza sui protocolli avviene attraverso riunioni tra il personale del centro (epidemiologi, statistici e informatici) e i gruppi clinici responsabili dei diversi protocolli.

L'analisi statistica dei dati e la preparazione degli articoli vengono condotte con un elevato livello di interazione con i clinici responsabili degli studi. Per la raccolta e il monitoraggio degli studi multicentrici è stato costituito un team di informatici che gestisce il sito web EPICLIN (<https://www.epiclin.it/>).

Sul piano degli standard di qualità il centro sta completando l'adeguamento del sistema di raccolta dati online rispetto a quanto previsto dalle linee guida Good Clinical Practice (GCP) e dai requisiti della Food and Drug Administration (FDA).

Inoltre, sono previste numerose collaborazioni in fase di disegno di nuovi trial e analisi ad interim e finali di studi in corso nonché la preparazione di articoli scientifici.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Da quando è stato avviato nel 2004, il centro ha collaborato alla progettazione o realizzazione di circa 200 studi, prevalentemente in campo oncologico ed ematologico.

Nel 2018 saranno gestiti sul piano informatico e statistico i progetti presenti su EPICLIN, corrispondenti ai trial in corso e ai registri delle mielodisplasie e della leucemia mieloide cronica. A fine 2017 risultano 51 aree di lavoro presenti sulla piattaforma. Nel corso del 2017 il centro ha consolidato la collaborazione con il network italiano di ematologi maggiormente attivo nella ricerca sui linfomi, la Fondazione Italiana Linfomi (FIL), e con il network italiano per lo studio delle mielodisplasie, svolgendo un ruolo di coordinamento degli aspetti metodologici e statistici degli studi FIL.

### Collaboratori

Andrea Evangelista, Eva Pagano, Fabio Saccona, Ugo Casalone, Francesco Brunetti, Chiara Monagheddu, Rosalba Rosato, Anna Castiglione, Daniela Di Cuonzo, Laura Crosetto, Enrica Migliore.

### Risorse e finanziamento

La fase sperimentale di avvio del centro ha ricevuto un finanziamento dalla Compagnia di San Paolo nell'ambito del Progetto Oncologia e del finanziamento per il Centro Tumori Molinette.

Con delibera dell'AOU n. 1329/2016 del 4/11/2016 è stato istituito il Clinical Trial Center aziendale, affidando il coordinamento al responsabile della SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa - CPO.

### Pubblicazioni

- Tabbò F, Nottegar A, Guerrera F, et al. Cell of origin markers identify different prognostic subgroups of lung adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2018 Jan 30. pii: S0046-8177(18)30030-3. doi: 10.1016/j.humpath.2018.01.017.
- Cecchi E, Ciccone G, Chirillo F, et al. Mortality and timing of surgery in the left-sided infective endocarditis: an Italian multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017 Dec 18. doi: 10.1093/icvts/ivx394.
- Rudà R, Pellerino A, Franchino F, et al. Lacosamide in patients with gliomas and uncontrolled seizures: results from an observational study. *J Neurooncol* 2018; 136: 105-114. doi: 10.1007/s11060-017-2628-0.
- Giaccone L, Evangelista A, Patriarca F, et al. Impact of New Drugs on the Long-Term Follow-Up of Upfront Tandem Autograft-Allograft in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 189-193.
- Beccuti G, Monagheddu C, Evangelista A, et al. Timing of food intake: Sounding the alarm about metabolic impairments? A systematic review. *Pharmacol Res* 2017; 125: 132-141.
- Lia G, Brunello L, Bruno S, et al. Extracellular vesicles as potential biomarkers of acute graft-vs-host disease. *Leukemia.* 2017 Aug 30. doi: 10.1038/leu.2017.277. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28852198.
- Frairia C, Aydin S, Audisio E, et al. Post-remissional and pre-transplant role of minimal residual disease detected by WT1 in acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *Leuk Res* 2017; 61: 10-17.
- Cascione L, Rinaldi A, Chiappella A, et al. Diffuse large B cell lymphoma cell of origin by digital expression profiling in the REAL07 Phase 1-2 study. *Br J Haematol* 2017 Jul 24. doi: 10.1111/bjh.14817.
- Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without highdose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1076-1088.
- Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost.* 2017 Apr 27. doi: 10.1160/TH16-11-0895. [
- Bo S, Seletto M, Choc A, et al. The acute impact of the intake of four types of bread on satiety and blood concentrations of glucose, insulin, free fatty acids, triglyceride and acylated ghrelin. A randomized controlled cross-over trial. *Food Res Int* 2017; 92: 40-47.
- Cotogni P, De Luca A, Evangelista A, et al. A simplified screening tool to identify seriously ill patients in the Emergency Department for referral to a palliative care team. *Minerva Anestesiol* 2017 Jan 17. doi: 10.23736/S0375-9393.16.11703-1.
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia.* 2017 Jan 24. doi: 10.1038/leu.2016.381.
- Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4: e15-e23. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.

## **Descrizione dell'attività di ricovero e della mobilità sanitaria nell'area del Piemonte Orientale (Quadrante 2): analisi dei dati rilevati con la Scheda di Dimissione Ospedaliera**

**Responsabile del progetto Corrado Magnani**

**Coordinamento CPO Piemonte**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

- Valutazione dei flussi di pazienti intra- ed extra-regione per residenza e tipo di neoplasia.
- Descrizione della frequenza dei ricoveri negli ospedali, secondo la competenza oncologica prevista nel Piano Sanitario Regionale, per tipo di neoplasia e indicatori disponibili sulla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO).
- Stima dei tassi di prima ospedalizzazione e della prevalenza di malati per tipo di neoplasia, su base residenziale.
- Descrizione delle modalità assistenziali (regime di ricovero, durata dei ricoveri, tipologie di trattamento, ricoveri multipli) da parte degli ospedali di ricovero, per tipo di neoplasia e fase della malattia.
- Produzione di report sull'attività oncologica svolta a livello di quadrante, in base alla nuova organizzazione della Rete Oncologica (con disaggregazioni per istituto, Aziende Sanitarie, Poli Oncologici, totale regione, altre regioni).
- Analisi del trend temporale dei principali fenomeni di ricovero (ospedalizzazione, migrazione).

In questo programma confluisce anche l'attività che era precedentemente indicata come scheda 5.009.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

L'archivio regionale delle SDO ha raggiunto, in particolare dal 2000, un livello di completezza (valutato per esempio sul numero di istituti che inviano regolarmente le SDO e sul numero totale di ricoveri) e di qualità dei dati (valutato per esempio sul numero medio di codici di diagnosi e di interventi/procedure per SDO) che ha permesso di condurre diverse analisi relativamente agli obiettivi prefissati.

Sono disponibili (di regola a settembre dell'anno successivo) dati relativi ai soggetti residenti in Piemonte che hanno avuto ricoveri in regime ordinario o di day hospital in altre regioni. Inoltre, dall'anno 2000, la scheda di dimissione riporta maggiori informazioni cliniche (6 diagnosi + 6 interventi o procedure) e utilizza per la codifica l'ICD9-CM.

Nella maggior parte delle elaborazioni prodotte sono stati impiegati metodi e indicatori standard per descrivere i fenomeni di interesse.

Continuerà in modo routinario l'analisi dell'andamento dei ricoveri per neoplasia in relazione alle caratteristiche della malattia, della persona e alla residenza.

L'applicazione delle linee guida sarà monitorata con l'applicazione degli indicatori proposti dal gruppo linee guida, basandosi in particolare sulle informazioni raccolte con i sistemi di gestione routinaria del paziente oncologico.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il progetto prosegue come attività ordinaria, in modo coordinato con le esigenze delle direzioni aziendali interessate.

### **Collaboratori**

Daniela Ferrante, Ileana Baldi, Daniela Di Cuonzo, Giovannino Ciccone, Tiziana Cena.

### **Risorse e finanziamento**

Tutti i costi relativi al personale e all'acquisizione di hardware e software necessari per la gestione dell'archivio informatizzato e per le elaborazioni statistiche sono stati coperti dai finanziamenti previsti per il CPO Piemonte per il 2003.

Per la sperimentazione dei sistemi automatici di classificazione è stato utilizzato anche un finanziamento del Ministero della Salute.

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

Attese al termine del progetto.

## Valutazione economica e di qualità negli studi di epidemiologia clinica

Responsabile del progetto Eva Pagano

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Nell'ambito degli studi di epidemiologia clinica si è dato sviluppo teorico e applicazione empirica alle metodologie di analisi dei costi e alla valutazione economica delle prestazioni sanitarie.

In particolare, l'attività progettuale è stata incentrata sui seguenti tre principali ambiti di studio:

- la valutazione dei costi dei percorsi assistenziali dei pazienti oncologici;
- o sviluppo e l'applicazione di modelli avanzati per la stima e la previsione dei costi assistenziali;
- la valutazione economica nell'ambito di studi clinici controllati, in relazione all'attività di sperimentazione clinica condotta dal Centro di Epidemiologia Clinica per gli Studi Sperimentali in Oncologia del CPO Piemonte.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Attività di valutazione dei costi dei percorsi assistenziali:

- per il trattamento del tumore polmonare e identificazione dei principali determinanti dei costi;
- per la valutazione del fenomeno migratorio per l'accesso alle cure dei tumori pediatrici nella Regione Piemonte e la quantificazione del carico assistenziale per le famiglie;
- per l'assistenza per il carcinoma prostatico e la valutazione di impatto (budget impact analysis) di un programma di sorveglianza attiva;
- per i costi di ospedalizzazione e relativi determinanti in una coorte di pazienti con obesità severa;
- per i costi del diabete e sue complicanze (Osservatorio CINECA-SID ARNO).

Metodologie di stima e previsione dei costi:

- analisi teorica e applicazione empirica di modelli innovativi per l'individuazione dei principali determinanti di costo (modello di Aalen; modelli Gamma GLM; two-parts models; metodi robusti; extreme regression; il "censoring" dell'informazione);
- utilizzo di modelli decisionali per predire i costi di patologia (validazione della capacità di previsione in ambito italiano del modello inglese UKPDS).

Analisi costo-efficacia:

- il trattamento statistico della variabilità nella stima di costo-efficacia;
- l'effetto-centro negli studi multicentrici;
- l'utilizzo di un modello decisionale per la valutazione di costo-efficacia (studio clinico TOTEM);
- l'attività di consulenza e supporto per il disegno e l'analisi di valutazioni economiche nell'ambito di studi clinici (test HE4).

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

E' proseguita la collaborazione con il Registro della Sclerosi Laterale Amiotrofica per la valutazione dei costi di ospedalizzazione nella rete di assistenza regionale. Le analisi sono in una fase avanzata.

Continua altresì l'attività di consulenza e supporto per il disegno e l'analisi di valutazioni economiche all'interno dei protocolli relativi a studi clinici controllati.

### Collaboratori

Giovannino Ciccone, Franco Merletti, Andrea Evangelista.

### Risorse e finanziamento

Fino al 2009: Compagnia di San Paolo. L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### Pubblicazioni

- Bruno G, Pagano E, Rossi E, et al. Incidence, prevalence, costs and quality of care of type 1 diabetes in Italy, age 0-29 years: The population-based CINECA-SID ARNO Observatory, 2002-2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Sep 20. pii: S0939-4753(16)30157-0.
- Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al; ARNO Diabetes Observatory. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based ARNO Diabetes Observatory, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 944-50. (IF 3.390)
- Piovano E, Cavallero C, Fuso L, et al. Diagnostic Accuracy And Cost-Effectiveness Of Different Strategies To Triage Adnexal Masses: A Prospective Study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Oct 5. doi: 10.1002/uog.17320. [Epub ahead of print]
- Pagano E, Sobrero S, Cavallero C, Zola P, Ciccone G. Economic Considerations on the Follow-Up Practice in Gynecologic Cancers: Few Lights and Many Shadows From a Literature Review. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1144-50.
- Pagano E, Petrelli A, Picariello R, Merletti F, Gnani R, Bruno G. Is the choice of the statistical model relevant in the cost estimation of patients with chronic diseases? An empirical approach by the Piedmont Diabetes Registry. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 582.
- Pagano E, Baldi I, Mosso ML, et al. The economic burden of caregiving on families of children and adolescents with cancer: A population-based assessment. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1088-93.
- Pagano E, Gray A, Rosato R, et al. Prediction of mortality and macrovascular complications in type 2 diabetes: validation of the UKPDS Outcomes Model in the Casale Monferrato Survey, Italy. *Diabetologia* 2013; 56: 1726-34.
- Ciccone G, Pagano E. The cost of follow up: looking for efficacy and effectiveness. Follow up in gynaecological malignancy. State of the art conference. ESGO. 11-13 Settembre 2014, Torino.
- Pagano E, Di Cuonzo D, Michelis M, Galassi C, Berretto C, Ciccone G. La sorveglianza attiva come opzione di trattamento del tumore della prostata: una stima dell'impatto economico di un programma a livello regionale. Italian Health Economics Association (AIES) - 15th Annual Conference, Venezia, 27-28 October 2014.

## Valutazione degli esiti estetici nelle pazienti operate per lesioni mammarie

**Responsabile del progetto** Maria Piera Mano

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo principale: identificare una serie di determinanti degli esiti estetici relativi al tipo di trattamento e alle caratteristiche della lesione e della paziente al fine di elaborare raccomandazioni su tecniche chirurgiche e radioterapiche che permettano di controindicare in alcuni casi il trattamento conservativo o di suggerire tecniche di oncoplastica.

Obiettivo secondario: studiare la correlazione tra i diversi indicatori di esito mediante un confronto tra metodi oggettivi e soggettivi di valutazione.

Anno 2015: validazione indicatori di esito estetico e funzionale (Progetto Senonetwork).

Obiettivo specifico: valutare la prevalenza delle condizioni descritte dagli indicatori di esito estetico e funzionale definiti da Senonetwork nella casistica trattata da Centri di senologia italiani di eccellenza.

Ulteriori obiettivi: mettere in relazione il risultato degli indicatori di esito estetico con caratteristiche della paziente (dimensione mammella, presenza sindrome metabolica approssimata dal giro vita ecc.) e del tumore (dimensioni ecc.).

### Materiali, metodi e risultati attesi

Esiti definiti secondo metodi soggettivi e oggettivi.

Metodo oggettivo: identificazione eventuale asimmetria della mammella trattata sulla base di misurazioni standardizzate (misura del pBRA superiore a 0.15). Misurati anche altri parametri.

Asimmetria valutata soggettivamente su fotografie, da un panel di consenso (pazienti operate, medici partecipanti allo studio, chirurghi plastici), che prende in esame la riduzione globale del volume della mammella trattata. Il panel valuta anche altri parametri (alterazioni del profilo, retrazione del complesso areola capezzolo e stato della cicatrice).

Rilevate il grado di soddisfazione delle pazienti rispetto all'esito estetico tramite questionario.

Criteri di inclusione: pazienti consecutive sottoposte a trattamento conservativo per patologia maligna.

Criteri di esclusione:

- precedenti interventi su una delle mammelle o mammelle fortemente asimmetriche;
- età superiore a 80 anni;
- malattie autoimmuni e collagenopatie e diabete;
- lesioni multiple;
- lesioni bilaterali;
- indicazioni a mastectomia;
- variazioni di peso nel corso dell'anno successivo all'intervento superiori al 10%;
- effettuazione di chemioterapia primaria.

Il reclutamento per i Centri aderenti è consecutivo. Tutti i casi operati sono registrati in SQTm a partire dall'inizio dello studio. I casi eleggibili e quelli reclutati vengono opportunamente identificati.

In caso di mancato reclutamento di pazienti eleggibili va indicato un motivo.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il reclutamento delle pazienti è iniziato ad aprile 2007. Il follow-up è iniziato nei vari Centri 12 mesi dopo, come da programma.

Elaborazione di raccomandazioni per prevenire esiti estetici non buoni attraverso la correlazione tra le variabili del trattamento registrate su SQTM/dbEST e il risultato dell'esito.

Il documento derivato dallo studio sugli indicatori dei controlli di qualità è stato pubblicato su Senonetwork.

Anno 2015: gli indicatori elencati nel documento "Indicatori di esito estetico e funzionale" sono in corso di validazione mediante uno studio nazionale dal titolo "Progetto Senonetwork - Percorso di qualità nei centri di senologia". Il progetto si svolge secondo il cronoprogramma riportato nel protocollo consultabile on line sul sito <http://www.qtweb.it/percorsodiquality/>

Anno 2016: il progetto di validazione degli indicatori (Senonetwork) si è svolto secondo il cronoprogramma stabilito. Nel mese di novembre 2016 sono stati presentati i risultati che attualmente sono in corso di pubblicazione.

Nel 2017 è stato elaborato il paper attualmente in fase di discussione nel gruppo di lavoro.

### **Collaboratori**

Simona Feira.

### **Risorse e finanziamento**

Lo studio rientra tra i progetti trasversali della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ed è finanziato con fondi regionali.

### **Pubblicazioni**

- "Indicatori di esito estetico e funzionale" gruppo di lavoro Gisma/senonetwork (2014).
- "Studio ECOS: valutazione degli esiti estetici nelle pazienti operate per lesioni mammarie." M. Bortolini, D. Casella, M. Tomatis, A. Ponti, M. P. Mano (poster GISMa 2013).

## Studio randomizzato placebo controllato sulla prevenzione di ricorrenze con tamoxifen a basse dosi in donne con neoplasia intraepiteliale della mammella

Responsabile del progetto Antonio Ponti

Coordinamento Studio multicentrico: coordinatore Andrea De Censi, Ospedali Galliera, Genova

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

L'obiettivo primario dello studio è valutare se il tamoxifen al dosaggio di 5 mg al giorno per tre anni riduca l'incidenza di cancro mammario invasivo e di carcinoma duttale in situ della mammella in donne precedentemente operate per neoplasia intraepiteliale lobulare (LIN<sub>2,3</sub>) e duttale (DIN, esclusa DIN<sub>1a</sub>) con stato recettoriale ER positivo o sconosciuto.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Studio randomizzato e controllato di fase III, a bracci paralleli, a doppio cieco.

Le donne di età inferiore a 75 anni sottoposte a escissione per neoplasia intraepiteliale, dopo consenso informato, vengono randomizzate al braccio con trattamento sperimentale o al braccio con placebo.

- Centri partecipanti: 24.
- Numerosità complessiva: 1400 pazienti.
- Reclutamento atteso nel centro di Torino: 20-30 pazienti all'anno.
- Durata dello studio: tre anni di arruolamento, tre anni di trattamento con successivo follow-up clinico di due anni.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Lo studio è stato approvato dal competente Comitato Etico. Primo caso reclutato dal centro di Torino: dicembre 2009. Al marzo 2012 sono stati reclutati dal centro di Torino 29 soggetti. Al dicembre 2013 sono stati reclutati dal centro di Torino 42 soggetti. Nell'anno 2014 sono state reclutate altre 4 pazienti. Nel 2015 è terminato il reclutamento ed è attualmente in corso il follow-up.

Il centro di Torino ha il terzo maggior volume di reclutamento a livello nazionale, che ha registrato un reclutamento complessivo di 422 soggetti.

Il follow-up clinico di due anni prosegue per le donne che non abbiano ancora terminato il trattamento.

### Collaboratori

Denise Casella, Aurora Di Leo, Sabina Pitarella.

### Risorse e finanziamento

Progetto PIO.

### Pubblicazioni

Attese al termine del progetto.



## Ecografia toracica nei pazienti con dispnea nel Dipartimento di Emergenza

Responsabile del progetto Emanuele Pivetta

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

L'obiettivo principale della I fase del progetto è stato la valutazione dell'accuratezza dell'approccio integrato, valutazione clinica ed ecografia toracica, eseguita da medici d'urgenza, nell'identificazione della sindrome interstiziale e del versamento pleurico, come indici di eziologia cardiogena, tra i pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con dispnea acuta.

Obiettivi secondari sono stati:

- valutazione della riproducibilità tra operatori nell'interpretazione dell'ecografia toracica eseguita su pazienti con dispnea acuta per la presenza di sindrome interstiziale e versamento pleurico;
- valutazione dei costi di un percorso diagnostico che includa l'ecografia toracica in Pronto Soccorso rispetto a percorsi alternativi.

La II fase del progetto aveva come obiettivo principale quello di verificare se l'accuratezza diagnostica dell'approccio integrato tra clinica ed ecografia toracica fosse superiore a quello dell'approccio standard (clinica, radiografia del torace e dosaggio Nt-proBNP) per la diagnosi di dispnea nella popolazione di pazienti con dispnea acuta presso il Dipartimento di Emergenza-Accettazione.

Durante la II fase dello studio è anche stata valutata la variabilità della metodica ecografica, dovuta a variabili tecniche, su una sotto coorte di pazienti valutati in Pronto Soccorso per dispnea acuta.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La prima parte dello studio prevedeva una coorte prospettica, in sette ospedali piemontesi.

Sono stati arruolati:

- maggiorenni con dispnea acuta;
- se presente, un urgentista con esperienza in ecografia toracica (almeno 40 esami eseguiti) e valutazione entro 30'.

Ogni paziente è stato indagato mediante anamnesi, esame obiettivo, ECG, EGA arterioso, ecografia toracica (effettuata con protocollo a 8 zone) e, poi, radiografia (Rx) del torace.

L'esaminatore ha categorizzato la dispnea prima e dopo l'ecografia. Due urgentisti hanno formulato, separatamente, la diagnosi finale, dopo la dimissione, utilizzando le informazioni disponibili, eccetto quelle sull'ecografia (i discordanti sono stati rivisti da un terzo esperto).

La seconda parte dello studio si è basata su un trial randomizzato e controllato presso il Presidio Molinette dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e l'AOU Careggi di Firenze. Si è calcolato un sample size di 518 pazienti.

La valutazione del paziente è stata effettuata come nello studio precedente, salvo che:

- il paziente è stato randomizzato a effettuare Rx o ecografia toracica (nel secondo caso, Rx effettuata subito dopo);

- NT-proBNP è stato dosato per ogni paziente;
- anche i radiologi hanno espresso il giudizio sull'eziologia della dispnea.

La sotto coorte per la valutazione della variabilità dell'ecografia polmonare ha arruolato 50 pazienti presentatisi con dispnea acuta presso il Pronto Soccorso del Presidio Molinette dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Sono attualmente in revisione l'articolo sul trial e sulla variabilità della metodica ecografica.

E' in preparazione l'articolo sui costi della metodica ecografia, basato sui dati della coorte.

Risultati della sotto coorte sulla variabilità dell'ecografia polmonare verranno presentati al congresso nazionale SIMEU 2018.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Lo studio di coorte, il trial e la sotto coorte sono stati approvati dai Comitati Etici di tutti i centri partecipanti; la coorte e il trial sono stati registrati su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT01287429 e NCT02105207). Sono stati coinvolti nella coorte i DEA dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, dell'Ospedale di Pinerolo, del "Martini" di Torino, dell'AO Mauriziano di Torino, dell'Ospedale di Asti, dall'AOU San Luigi di Orbassano e dell'ASO Santa Croce e Carle di Cuneo.

Risultati preliminari della coorte sono stati presentati ai congressi dell'American College of Emergency Physicians (ACEP), 2012, della Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU), 2012 e 2014, e dell'European Society of Cardiology (ESC) 2013; quelli relativi ai soli pazienti geriatrici al convegno annuale dell'American Institute of Ultrasonography in Medicine (AIUM), 2013. Il lavoro presentato al congresso nazionale SIMEU 2014 è stato premiato come una delle migliori presentazioni orali.

Risultati preliminari del trial sono stati presentati ai congressi SIMEU 2014 e 2016 (compresa una relazione a invito), a quello ACEP 2015 ed ESC Heart Failure 2016.

L'arruolamento della coorte è terminato nel 2012, reclutando 1005 pazienti, quello del trial nel 2015 (con 518 pazienti), quello della sotto coorte sulla variabilità nel settembre 2016.

### **Collaboratori**

Milena Maule, Enrico Lupia, Andrea Evangelista, Eva Pagano, Davide Castagno.

### **Pubblicazioni**

- Pivetta E, et al. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the Emergency Department - A SIMEU multicenter study. *Chest* 2015; 148: 202-10. (IF 7.483)
- Pivetta E, et al. Response. *Chest* 2015; 148: e96-8. (IF 7.483)
- Pivetta E, et al. Accuracy of Lung Ultrasound and Chest Radiography for Diagnosis of Cardiogenic Dyspnea among Elderly Emergency Department Patients. *The Journal of Ultrasound in Medicine - Official Proceedings*, 2013 AIUM Annual Convention.

## Registro Trapianti Renali dell'AOU Maggiore della Carità di Novara

Responsabile del progetto Corrado Magnani

Coordinamento Piero Stratta

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il trapianto d'organo è il trattamento d'elezione per i pazienti con insufficienza renale cronica. Il trapianto di rene, sia da donatore cadavere che da donatore vivente, è il trapianto d'organo più comune a livello mondiale e consente un recupero sia di molti aspetti correlati alla funzione renale sia della qualità e durata di vita considerevolmente superiore a quella consentita dai trattamenti di sostituzione artificiale dell'organo come la dialisi, soprattutto riducendo o addirittura annullando le limitazioni socio-lavorative, favorendo così un netto miglioramento della qualità di vita.

Il trapianto quindi è il trattamento di scelta dell'insufficienza renale cronica, e la sua ottimizzazione un obiettivo primario, analizzando e riducendo i fattori di rischio che possono limitarne i risultati.

Alcuni dei fattori di rischio per la sopravvivenza del paziente e del rene riguardano, la nefropatia di base e la sua durata, la presenza di vasculopatia, compresi il diabete e l'iperparatiroidismo, il grado di immunizzazione, la positività HCV, la terapia immunodepressiva e altri indici relativi all'organo o al ricevente.

Un dato importante, che un Registro consente di poter monitorare e studiare, riguarda anche l'insorgenza di tumori maligni post-trapianto.

End-point primari:

- registrazione di tutti i dati utili relativi a pazienti sottoposti a trapianto di rene presso l'AOU Maggiore della Carità di Novara;
- completa tracciabilità degli eventi correlati alle caratteristiche di donazione prelievo, trapianto e follow-up a breve e a lungo termine;
- ottimizzazione dei flussi informativi con miglioramento della qualità e dell'efficacia/efficienza delle attività clinico-assistenziali grazie alle analisi relative alle variabili correlate al raggiungimento dei diversi outcome individuati come essenziali;
- individuazione dei casi di neoplasia e stima del rischio.

End-point secondari:

- perfezionamento dell'integrazione con Centro Regionale trapianti;
- progressivo interfacciamento dei Centri clinici presenti sul territorio regionale.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Architettura del database - Per la registrazione dei dati è stato utilizzato un database costruito con il programma Microsoft Access 2003.

Esso è stato strutturato mettendo in relazione le diverse tabelle che contengono informazioni anagrafiche del soggetto, dati prettamente clinici al momento del trapianto, il follow-up, dati inerenti a problematiche successive al trapianto, quali variabili riferite al rigetto, eventuali neoplasie, problemi infettivi e vascolari.

Di recente è stata aggiunta la parte riguardante la terapia, in modo più completo ed esaustivo e le complicanze urologiche.

Popolazione arruolata - Sono inclusi nello studio tutti i casi di trapianto renale eseguiti presso il Centro Trapianti di Novara dalla sua fondazione (1998).

Lo studio statistico, in linea di massima, si articola in quattro fasi principali:

- la descrizione della popolazione;
- lo studio della sopravvivenza diviso per fattori di rischio noti e l'analisi multivariata dei fattori di rischio della sopravvivenza;
- lo studio della sopravvivenza e l'analisi multivariata sono eseguiti separatamente per il rene e per il paziente;
- tassi di SMR per tipo di neoplasia.

Lo scopo ultimo è quindi poter continuamente utilizzare dei dati provenienti da strumenti come il Registro, ottimizzando poi di conseguenza l'andamento clinico dell'evento trapianto, grazie ai risultati di analisi solide e robuste ottenute da una mole consistente e precisa di dati che includano tutti i possibili fattori di rischio.

Inoltre, grazie al continuo aggiornamento, si possono impostare diversi studi clinici.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Attività permanente. Ad oggi sono stati inclusi circa 950 pazienti.

### **Collaboratori**

Tiziana Cena.

### **Pubblicazioni**

- Cena T, Musetti C, Quaglia M, et al. De novo non cutaneous malignancies after kidney transplantation are associated with an increased risk of graft failure: results from a time-dependent analysis on 672 patients. *Transpl Int* 2016; 29: 1085-93. (IF 2.835)
- Musetti C, Quaglia M, Cena T, et al. Circulating suPAR levels are affected by glomerular filtration rate and proteinuria in primary and secondary glomerulonephritis. *J Nephrol* 2015; 28: 299-305.
- Quaglia M, Chiocchetti A, Cena T, et al. Osteopontin circulating levels correlate with renal involvement in systemic lupus erythematosus and are lower in ACE inhibitor-treated patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1263-71.
- Quaglia M, Cena T, Fenoglio R, et al. Immune function assay (immunknow) drop over first 6 months after renal transplant: a predictor of opportunistic viral infections? *Transplant Proc* 2014; 46: 2220-3.

## **Sorveglianza attiva o trattamento radicale alla diagnosi per tumori della prostata a basso rischio. Studio epidemiologico multicentrico nella Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta (START)**

**Responsabile del progetto** Giovannino Ciccone

**Coordinamento** CPO Piemonte e Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Il carcinoma della prostata è diventato il tumore a più alta incidenza nell'uomo in molti Paesi occidentali, ma un'elevata proporzione di tumori diagnosticati con il PSA come test di screening è costituita da forme localizzate a basso rischio di progressione. Per questi tumori uno stretto monitoraggio, la cosiddetta Sorveglianza Attiva (SA), potrebbe consentire di evitare, o ritardare, la necessità di interventi radicali associati a notevoli rischi di complicanze.

Il progetto ha come obiettivo di sanità pubblica quello di favorire una diffusione controllata della SA in Piemonte e in Valle d'Aosta per ridurre l'effetto del sovra-trattamento e come obiettivo di ricerca una valutazione comparata tra i pazienti che scelgono la SA o un trattamento radicale (prostatectomia o radioterapia) in termini di qualità di vita e di costi.

Il progetto prevede il coinvolgimento di tutte le strutture regionali di urologia e radioterapia.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Studio di coorte osservazionale, prospettico, su base di popolazione, di pazienti arruolati alla diagnosi di carcinoma della prostata a basso rischio. I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione nello studio (tumori localizzati a basso rischio) vengono adeguatamente informati sulle alternative terapeutiche disponibili e aiutati a scegliere in base alle loro preferenze.

Indipendentemente dalla scelta i pazienti vengono seguiti con un follow-up prestabilito. Sono raccolte informazioni alla diagnosi e durante il follow-up. Sono previsti confronti interni allo studio (tra coorti definite in base al trattamento scelto) e confronti del solo gruppo SA con analoghe esperienze di SA documentate in letteratura. Inoltre, sono analizzate le caratteristiche del paziente e dello specialista associate alla scelta della SA.

I principali endpoint valutati e i risultati attesi saranno la percentuale di pazienti che restano in SA a 2 anni dalla diagnosi, l'incidenza cumulativa di progressioni biochimiche nei pazienti in SA, la qualità di vita nel corso del follow-up, i costi sanitari durante i primi anni dalla diagnosi.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Sottomissione del protocollo di studio al Comitato Etico del centro coordinatore: marzo 2015. Tutti i 36 centri partecipanti hanno ottenuto l'approvazione dei rispettivi Comitati Etici nel corso del 2015. Nel mese di febbraio 2016 è stato anche approvato un emendamento al protocollo dal Comitato Etico del centro coordinatore.

Inizio dell'arruolamento dei pazienti: luglio 2015. A dicembre 2017 un totale di 338 pazienti sono stati inseriti nel database dello studio.

Da marzo 2016 è attiva la procedura di revisione delle diagnosi istologiche su biopsia dei soggetti candidabili a entrare nello studio da parte di 4 patologi che inseriscono il loro referto in un'area riservata e in modo indipendente. Il patologo responsabile del referto finale ha a disposizione, nel giro di circa 7 giorni lavorativi, i referti degli altri patologi con i quali potrà prendere contatto nel caso lo ritenga opportuno. A ottobre 2017 sono state eseguite 208 revisioni.

### **Collaboratori**

Claudia Galassi, Manuela Ceccarelli, Eva Pagano, Chiara Monagheddu, Rosalba Rosato, Fabio Saccona, Francesco Brunetti, Ugo Casalone, Paola Ivaldi, Andrea Rocco Bellissimo, Maria Dell'Aquila, Francesca Ponti di Sant'Angelo.

### **Risorse e finanziamento**

L'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino ha ricevuto per questo progetto un finanziamento dalla Compagnia di San Paolo.

Lo studio ha inoltre ricevuto un supporto economico dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

### **Pubblicazioni**

- Ciccone G. Sorveglianza Attiva Protocollo Piemontese STAT. Presentazione al Convegno: Attualità e progressi nel trattamento multimodale del Tumore Prostatico. Aosta 16 Dicembre 2017.
- Galassi C. et al. START (Active Surveillance or Radical Treatment for newly diagnosed patients with a localized, low risk, prostate cancer): a new management and organizational model in the Oncology Network of Piedmont and Valle d'Aosta (Northern Italy). Convegno ESMO: "Active Surveillance For Low Risk Prostate Cancer", 12-13 Febbraio 2016, Milano.
- Bollito E et al. Active surveillance or radical treatment for low-risk prostate cancer patients: the START project. Presentazione al 26 Convegno Annuale della Società italiana di uro-oncologia (SIUrO). 9-11 Giugno 2016, Firenze.
- Mistrangelo M. et al. START (Active Surveillance or Radical Treatment for newly diagnosed patients with a localized, low risk, prostate cancer): an epidemiological study of the Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta. Presentazione al 18 Convegno nazionale di oncologia medica (AIOM). 28-30 Ottobre 2016, Roma.
- Ceccarelli M. et al. START (Sorveglianza attiva o Trattamento Radicale alla diagnosi per Tumori della prostata a basso rischio): un progetto regionale di ricerca/intervento per ridurre i costi del sovra-trattamento e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Convegno Associazione Alessandro Liberati, 22 Maggio 2015, Torino.
- Ceccarelli M. et al. START (Sorveglianza attiva o Trattamento Radicale alla diagnosi per Tumori della prostata a basso rischio): un progetto regionale di ricerca/intervento per ridurre i costi del sovra-trattamento e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Convegno Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), 28 - 30 Ottobre 2015, Milano.

## Conduzione di audit clinici della qualità dell'assistenza nella Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta: il trattamento del tumore ovarico

Responsabile del progetto **Giovannino Ciccone**

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Lo studio si inserisce tra le attività, realizzate in collaborazione con la Rete Oncologica, finalizzate a migliorare la qualità dell'assistenza dei pazienti oncologici residenti in Piemonte e Valle d'Aosta, attraverso la conduzione di interventi di "audit & feedback" (Scheda n. 6.001).

In particolare, il presente audit è rivolto alla valutazione del trattamento erogato alle pazienti con carcinoma dell'ovaio alla diagnosi o alla progressione/recidiva di malattia. Lo studio prende avvio da una precedente esperienza di clinical audit sui tumori ovarici - Studio COROP - effettuata nell'anno 2009.

Obiettivi specifici, con riferimento ai centri che prendono in carico la paziente:

- descrizione delle caratteristiche strutturali;
  - descrizione del trattamento effettuato in prima linea e valutazione dell'aderenza alle raccomandazioni esistenti, evidenziando eterogeneità di comportamento;
  - descrizione del trattamento della progressione o recidiva di malattia e valutazione dell'aderenza alle raccomandazioni esistenti, evidenziando eterogeneità di comportamento;
- identificazione dei fattori clinici che possono avere influenzato la scelta del trattamento;
- descrizione della sopravvivenza globale e valutazione dei fattori clinici e organizzativi che possono influenzare l'esito.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Audit clinico a livello di popolazione regionale, con una raccolta dati inclusiva di una fase retrospettiva e una prospettica, con periodica rivalutazione e feedback agli operatori coinvolti degli indicatori condivisi.

La componente retrospettiva di raccolta dati, strumentale a descrivere gli indicatori di baseline, riguarda i casi incidenti tra le residenti in Piemonte e Valle d'Aosta, trattati nel primo semestre 2016, in Piemonte. I casi sono identificati centralmente attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Ciascun centro può poi aggiungere i propri casi, qualora non identificati dall'algorithm (falsi negativi).

La raccolta prospettica riguarda i casi di tumore ovarico presi in carico presso i Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) per i tumori ginecologici della Rete, a partire da maggio 2017, e ha durata triennale, con possibilità di estensione dell'utilizzo del sistema di raccolta dati oltre il termine del progetto, come strumento routinario di monitoraggio dell'attività erogata.

A cadenza semestrale saranno trasmessi e condivisi con gli operatori i risultati relativi alla valutazione degli indicatori. Sulla base delle criticità emerse da tale analisi, saranno progettate e implementate azioni correttive a livello o locale o azioni di sistema su iniziativa della Rete Oncologica, qualora le criticità interessino la globalità delle strutture di erogazione regionali.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Lo studio è stato avviato a inizio 2017, a partire dal precedente audit regionale. E' stato ridefinito il protocollo ed è stata strutturata la piattaforma di raccolta dati sul sito EPICLIN. La fase di recupero dei dati retrospettivi è stata conclusa nell'autunno. Da maggio 2017 è iniziato il caricamento da parte dei centri dei dati prospettici. E' attualmente in fase di analisi la casistica retrospettiva e in preparazione il primo report di feedback ai centri.

### **Collaboratori**

Eva Pagano, Silvia Patriarca, Roberto Zanetti.

### **Risorse e finanziamento**

Supporto economico dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

### **Pubblicazioni**

- Sobrero S, Pagano E, Piovano E, et al. Is Ovarian Cancer Being Managed According to Clinical Guidelines? Evidence From a Population-Based Clinical Audit. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1615-1623. (IF 2.116)
- Pagano E, Sobrero S, Zanetti R, et al. Audit clinico di popolazione sulla gestione del tumore ovarico in Piemonte: risultati preliminari dello studio COROP. Associazione Italiana di Epidemiologia – XXXVIII Congresso annuale. Napoli, 5-7 novembre 2014.

## Supporto alla ricerca clinica svolta presso l'Ospedale "Maggiore della Carità" di Novara

**Responsabile del progetto** Corrado Magnani

**Coordinamento** Corrado Magnani

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Sostenere con metodologia statistica e disegno dello studio adeguati progetti di ricerca clinica spontanea condotti presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara e altre strutture del Quadrante nord-est del Piemonte.

Il progetto rientra nell'attività permanente.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La Struttura Complessa a Direzione Universitaria (SCDU) Epidemiologia dei Tumori contribuisce con risorse teoriche e tecniche al disegno dello studio, alla randomizzazione, alla raccolta e all'analisi dei dati, secondo le richieste che pervengono ad essa. La responsabilità clinica del progetto è sempre mantenuta dal ricercatore clinico proponente.

L'attività è iniziata ufficialmente nel 2002, ma negli anni precedenti, pur non essendo registrata sulle schede CPO Piemonte, era già in atto.

I settori maggiormente interessati sono: Neurologia, Oncologia, Radioterapia, Otorinolaringoiatria, Anestesiologia, Gastroenterologia ed endoscopia digestiva, Ematologia, Urologia, Psichiatria, Pediatria, Anatomia patologica.

L'impegno complessivo è di circa 1-2 giornate lavoro/settimana.

### Collaboratori

Tiziana Cena, Daniela Ferrante, Marina Padoan, Sara Tunesi, Lucia Miglio, Silvano Andorno.

### Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### Pubblicazioni

- Dal Molin A, Gatta C, Boggio Gilot C, et al. The impact of primary nursing care pattern: Results from a before-after study. *J Clin Nurs*. 2017 Oct 27. doi: 10.1111/jocn.14135.
- Taramasso L, Cenderello G, Riccardi N, Tunesi S, Di Biagio A. Role of Raltegravir in patients co-infected with HIV and HCV in the era of direct antiviral agents. *New Microbiol* 2017; 40: 227-233.
- Salas S, Resseguier N, Blay JY, et al. Prediction of local and metastatic recurrence in solitary fibrous tumor: construction of a risk calculator in a multicenter cohort from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol* 2017; 28: 1979-1987.
- Gallizia E, Apicella G, Cena T, Di Genesio Pagliuca M, Deantonio L, Krengli M. The spine instability neoplastic score (SINS) in the assessment of response to radiotherapy for bone metastases. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 1382-1387.
- Clemente N, Comi C, Raineri D, et al. Role of Anti-Osteopontin Antibodies in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol* 2017 Mar 23; 8: 321.

- Olivieri C, Longhini F, Cena T, et al. New versus Conventional Helmet for Delivering Noninvasive Ventilation: A Physiologic, Crossover Randomized Study in Critically Ill Patients. *Anesthesiology* 2016; 124: 101-8. (IF 5.264)
- Grosso F, Randi L, Croce A, et al. Asbestos fibers in the gallbladder of patients affected by benign biliary tract diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 860-4.
- Cadario F, Savastio S, Magnani C, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Native versus Migrant Mothers and Newborns in the North of Italy: A Call to Act with a Stronger Prevention Program. *PLoS One* 2015; 10: e0129586.
- Boldorini R, Paganotti A, Andorno S, et al. A multistep cytological approach for patients with jaundice and biliary strictures of indeterminate origin. *J Clin Pathol* 2015; 68: 283-7.
- Goldwurm S, Tunesi S, Tesi S, et al. Kin-cohort analysis of LRRK2-G2019S penetrance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2144-5.
- Apicella G, Beldi D, Marchioro G, et al. Postoperative radiotherapy in prostate cancer: Analysis of prognostic factors in a series of 282 patients. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 20: 113-22.

## **Impatto della restrizione calorica e dell'attività fisica adattata in pazienti con cancro della mammella in fase preoperatoria**

**Responsabile del progetto** Maria Piera Mano

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Dai dati della letteratura emerge, attraverso osservazioni dirette e indirette, l'impatto della restrizione calorica sulla riduzione del rischio di recidiva e della aumentata efficacia delle terapie adiuvanti specialmente in pazienti trattati per tumori del colon e della mammella.

L'attivazione del cambiamento metabolico attraverso una restrizione calorica importante e l'attività fisica di resistenza sembrerebbe essere efficace e misurabile in tempi brevi.

Questo studio pilota parte dall'ipotesi che il tempo d'attesa per il trattamento dal momento della diagnosi (40/60 giorni) sia sufficiente a modificare alcune caratteristiche della lesione nel senso di riduzione delle dimensioni e dell'aggressività biologica.

Sono state fatte osservazioni occasionali su casi sporadici da parte di alcuni dei proponenti.

Questo studio pilota basato su un numero di pazienti limitato (non oltre 20 casi) ha lo scopo di verificare se esistano le basi per disegnare uno studio di maggiori proporzioni.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

La selezione delle pazienti sarà eseguita dai radiologi di screening che identificheranno casi di lesioni unifocali ben misurabili e di dimensioni comprese tra 13 e 30 mm palpabili.

Le pazienti saranno arruolate su base volontaria e con sottoscrizione del consenso informato e inviate dal posturologo per l'assegnazione di un programma di training individuale.

Sarà consegnato loro uno schema dietetico ipocalorico.

La compliance sarà valutata tramite diario sulla effettiva dieta seguita (quante deviazioni dalle prescrizioni) e dell'attività fisica.

Rispetto alla conduzione normale presso la Breast Unit saranno effettuati, come nei casi con indicazione alla terapia neoadiuvante, i fattori prognostici (Ki67) e lo stato recettoriale anche sulla core biopsy.

Le pazienti saranno riviste subito prima dell'intervento dal chirurgo e dal radiologo per valutare modificazioni cliniche e per l'esecuzione di un'ulteriore ecografia per valutare la dimensione della lesione e apporre un reperage se necessario (t1).

I risultati definitivi saranno sul pezzo operatorio in termini di riduzione del Ki 67. In ciascuno dei casi, le riduzioni saranno prese in considerazione solo se pari o superiori al 10% della misura iniziale.

Verrà inoltre valutata la presenza di tessuto fibroso. Se vi sarà una risposta in almeno il 20% dei casi si passerà alla fase II.

Nel 2018 si prosegue con il reclutamento.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Stesura definitiva del protocollo e presentazione dello studio al Comitato Etico Interaziendale (CEI) Città della Salute e della Scienza di Torino in data 04/07/2016. Approvazione CEI pratica CS/1053 del 23/11/2016 e autorizzazione aziendale con deliberazione n. 1424/2016 del 2 dicembre 2016. Il 28/12/2016 si è svolto un primo incontro per attivazione pratica dello studio, con gli operatori coinvolti nella fase pilota.

Lo studio ha avviato la fase operativa nel febbraio 2017. Nel corso dell'anno i radiologi di screening hanno selezionato 14 pazienti potenzialmente eleggibili di cui:

- 4 non aderenti;
- 5 non conformi ai criteri di inclusione;
- 4 aderenti che hanno concluso il percorso di restrizione preintervento;
- 1 aderente, esclusa per mancata compliance.

Il numero di casi giunti alla nostra osservazione nel 2017 che hanno completato il percorso è limitato, ma dai dati preliminari si può dire che per tutte le pazienti si è riscontrato un modico decremento ponderale che ha interessato principalmente la massa adiposa viscerale, come dimostrato dalla variazione della circonferenza vita (mediana-5; cm range - 9,5-3 cm).

Per quanto riguarda la risposta patologica si può riportare che da un punto di vista clinico subito prima dell'intervento tutte le lesioni non risultavano più palpabili.

Sotto il profilo radiologico si è verificata una riduzione della lesione riscontrata ecograficamente.

A livello anatomopatologico non è ancora possibile fornire dati statisticamente significativi visto il numero esiguo dei casi finora analizzati.

### **Collaboratori**

Luisella Milanesio (fase pilota e fase II), Isabella Castellano (fase pilota e fase II), Concetta Finocchiaro (fase II), Simona Feira, Caterina Anatrone.

### **Pubblicazioni**

Attese al termine del progetto.

## **Progetto Rhapsody (IMI2): valutazione del rischio di insorgenza e di progressione del diabete di tipo 2 per consentire una modificazione della patologia**

**Responsabile del progetto** Eva Pagano

**Coordinamento** Eva Pagano

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Obiettivo generale del progetto è di giungere alla definizione di una nuova tassonomia molecolare del diabete di tipo 2, per supportare la stratificazione dei pazienti, un ottimale design di sperimentazione clinica e l'adozione di strategie innovative per la prevenzione e il trattamento del diabete.

Obiettivo specifico del work-package (WP) di cui è partner il CPO Piemonte è di definire un modello per la valutazione dell'impatto di nuovi interventi sanitari o sistemi di classificazione del rischio di patologia sui costi e gli esiti sanitari dal momento dell'insorgenza del diabete sull'intero orizzonte temporale dei pazienti.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il progetto Rhapsody prevede il coinvolgimento di un consorzio pubblico-privato finanziato dall'Innovative Medicines Initiative (IMI) e dalla European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), cui partecipano numerose istituzioni accademiche internazionali e industrie farmaceutiche.

Per il raggiungimento dell'obiettivo del WP sono previste le seguenti attività:

- revisione della letteratura relativa ai modelli decisionali per la valutazione delle ricadute economiche e sanitarie legate alla diagnosi della condizione pre-diabetica;
- validazione con dati europei (tra cui i dati di una coorte di Casale Monferrato, in Piemonte) della capacità predittiva dei modelli decisionali per la patologia diabetica, inglese (UKPDS Outcome Model) e olandese (MICADO Model);
- definizione di un modello previsionale per il pre-diabete e sua integrazione con i modelli già definiti e precedentemente validati, per il diabete;
- validazione del modello predittivo relativo al pre-diabete;
- utilizzo dei modelli validati per valutazioni di "early health technology assessment" sui biomarkers innovativi identificati dagli altri WP del progetto;
- collaborazione con gli altri partecipanti al progetto, i rappresentanti dei pazienti e i decisori in ambito sanitario nella valutazione dei risultati del progetto e loro potenzialità di applicazione empirica.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Lo studio è stato avviato nell'aprile del 2016, con la definizione del consorzio e la messa in atto delle attività progettuali e interazioni tra i gruppi di ricerca coinvolti.

E' stato definito e pubblicato il protocollo della revisione sistematica della letteratura. Gli articoli sono stati reperiti e valutati attraverso una apposita griglia da parte di coppie di ricercatori indipendenti. E' in corso di stesura una pubblicazione dei risultati della revisione.

E' stato definito il protocollo per la validazione dei modelli UKPDS e MICADO attraverso i dati della coorte di Casale Monferrato e sono in corso le analisi di validazione.

### **Collaboratori**

Graziella Bruno, Franco Merletti, Daniela Zugna, Daniela Di Cuonzo.

### **Risorse e finanziamento**

IMI2 - Innovative Medicines Initiatives.

### **Pubblicazioni**

- Leal J, Khurshid W, Pagano E, Feenstra T. Computer simulation models of pre-diabetes populations: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2017; 7: e014954. (IF 2.369)

## Valutazione comparativa di diverse strategie di interventi di Audit & Feedback nel miglioramento della qualità e dell'equità dell'assistenza oncologica regionale

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo generale del progetto è valutare l'efficacia di diverse strategie di interventi di Audit & Feedback (A&F) nel miglioramento della qualità e dell'equità dell'assistenza oncologica regionale.

Obiettivi specifici:

1. valutare l'impatto della formazione sugli audit locali e della misurazione e diffusione di indicatori di struttura, processo ed esito basati sui dati correnti nel migliorare l'accesso, l'appropriatezza dei percorsi assistenziali e degli outcome per i principali tumori (approccio standard di audit e feedback, S-A&F);
2. sviluppare un sistema di A&F basato sulla raccolta di informazioni cliniche e organizzative con appositi database su tumori selezionati e sulla elaborazione periodica (ogni 4 mesi) di report con indicatori e commenti/suggerimenti sulle azioni opportune a livello locale (approccio intensivo di audit e feedback, I-A&F);
3. analizzare i fattori di ostacolo e le opportunità di cambiamento anche attraverso focus group di area che coinvolgano figure chiave responsabili dei percorsi assistenziali e tramite interviste a un campione di pazienti.

### Materiali, metodi e risultati attesi

L'obiettivo 1 sarà valutato analizzando il trend temporale di alcuni indicatori di accesso dei pazienti alle strutture della rete, di appropriatezza e di esito, misurabili attraverso l'uso integrato dei dati correnti. Il risultato fornito una stima dell'efficacia degli interventi diffusi di formazione sul metodo dell'audit clinico e sul sistema di indicatori basati sui dati correnti restituiti annualmente alle strutture della Rete

L'obiettivo 2 prevede un confronto tra l'approccio standard, basato su audit clinici locali e dati forniti con periodicità annuale verso un approccio intensivo, basato sulla diffusione di database clinici per tumori selezionati, con un disegno randomizzato a cluster, stepped-wedge, che utilizzerà come cluster le 6 aree della Rete, e sulla elaborazione e diffusione di indicatori con periodicità quadrimestrale.

L'obiettivo 3 si baserà sull'analisi dei fattori che potrebbero rappresentare degli ostacoli o delle opportunità al miglioramento, attraverso:

- a) l'analisi statistica dei risultati disponibili,
- b) tramite l'organizzazione di focus group coinvolgendo le figure con responsabilità nei percorsi assistenziali dei tumori selezionati,
- c) con interviste su un campione rappresentativo dei pazienti registrati nei database clinici.

### **Collaboratori**

Eva Pagano, Oscar Bertetto, Teresa Spadea, Anna Castiglione, Laura Crosetto, Marco Gilardetti, Daniela Di Cuonzo.

### **Risorse e finanziamento**

Finanziamento del Ministero della Salute (Bando RSF 2016) con cofinanziamento della Regione Piemonte.

### **Pubblicazioni**

Attese al termine del progetto.

## La valutazione dei farmaci oncologici

**Responsabile del progetto** Giovannino Ciccone

**Coordinamento** Assessorato alla Sanità, Regione Piemonte. Settore assistenza farmaceutica, integrativa e protesica

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Con Determinazione n. 380 del 30/06/2016 è stata istituita presso la Direzione Sanità della Regione Piemonte la Commissione Terapeutica Oncologica (CTO) che opera nell'ambito delle attività di governo clinico, al fine di porre in essere interventi tesi a garantire lo sviluppo e il raggiungimento di elevati standard di sicurezza, di appropriatezza e di economicità nell'impiego dei medicinali in campo oncologico. Tra i vari compiti attribuiti alla Commissione, vi è anche la formulazione di proposte e pareri in merito all'utilizzo dei farmaci oncologici sottoposti a registro di monitoraggio AIFA. Tali proposte sono basate su un lavoro di valutazione condotto attraverso un approccio di Health Technology Assessment e sintetizzato in una monografia.

Il CPO partecipa alle attività della Commissione e, in particolare, collabora alla elaborazione delle monografie.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La ricerca e revisione critica della letteratura scientifica è effettuata attraverso le principali banche dati bibliografiche per gli studi primari, le revisioni sistematiche, le linee guida e i rapporti di HTA (Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, INAHTA-database e il CRD Database per le valutazioni economiche). Vengono consultati i siti ufficiali di Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency e Agenzia Italiana del Farmaco; siti di enti ufficiali di HTA (ad es. HAS France, NICE UK, Scottish Consortium, CADTH Canada, AHRQ USA), libri di testo elettronici, come Dynamed o UpToDate). Per l'identificazione degli studi in corso è consultato il registro di trial "clinicaltrial.gov".

L'analisi di impatto sul budget utilizza i dati relativi al presunto fabbisogno regionale (stima del numero di pazienti da trattare), il prezzo ex factory e i costi relativi alla somministrazione del nuovo farmaco, rispetto alla pratica terapeutica standard utilizzata a livello regionale.

L'insieme di evidenze così raccolte vengono discusse con alcuni clinici specializzati nel trattamento di interesse e viene elaborato un parere condiviso, da presentare alla CTO per la ratifica e divulgazione.

### Collaboratori

Claudia Galassi, Enrica Migliore, Chiara Monagheddu, Eva Pagano.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Per ciascun farmaco oncologico esaminato viene redatta una monografia, diffusa a tutti gli operatori sanitari interessati, attraverso la Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta. Una sintesi delle evidenze e il parere all'utilizzo sono pubblicati sul sito della Regione Piemonte (<http://www.regione>).

piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/commissione-terapeutica-oncologica). Attualmente sono disponibili sul sito le sintesi di più di 20 monografie.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Pagano E, Cattel F, Monagheddu C, et al. L'inserimento dei farmaci nel prontuario aziendale: un esempio di valutazione multidisciplinare per migliorare l'appropriatezza d'uso. Bologna, 3-4 novembre 2016.
- Cattel F, Bianco A, Valinotti G, et al. L'inserimento dei farmaci nel prontuario aziendale: un esempio di valutazione multidisciplinare per migliorare l'appropriatezza d'uso. IX Congresso nazionale SIHTA. Riva del Garda 13-15 ottobre 2016.
- Monagheddu C, Cattel F, Pagano E, et al. L'inserimento dei farmaci nel prontuario aziendale: un esempio di valutazione multidisciplinare per migliorare l'appropriatezza d'uso. XL Congresso AIE 2016. Torino, 19-21 ottobre 2016.

## **Prevenzione primaria: stima dei casi di cancro potenzialmente prevenibili in Piemonte mediante attività di prevenzione primaria. Revisione dell'efficacia di interventi di prevenzione primaria per modificare abitudini e stili di vita a rischio**

**Responsabile del progetto Franco Merletti**

**Coordinamento CPO Piemonte**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

- Stimare la quota dei casi di tumore nella popolazione piemontese potenzialmente prevenibili attraverso interventi di prevenzione primaria al fine di identificare delle priorità di intervento.
- Valutare l'evidenza scientifica disponibile sull'efficacia di diversi tipi di intervento finalizzati a modificare abitudini a rischio (in particolare fumo, alimentazione di scarsa qualità, errati stili di vita).
- Acquisire strumenti e materiali (opuscoli, filmati ecc.) già utilizzati e validati in precedenti programmi di prevenzione primaria.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

La stima dei casi di tumore potenzialmente prevenibili attraverso interventi di prevenzione primaria si è basata su dati di incidenza e mortalità prodotti dal Registro Tumori Piemonte e sull'applicazione di rischi attribuibili sia stimati localmente sia riportati in rassegne.

E' stato stampato (in lingua italiana, inglese, francese e tedesca) un libro sulle strategie di prevenzione del cancro basate sulle prove di efficacia, cui hanno contribuito ricercatori piemontesi e italiani.

E' stata effettuata una prima ricerca bibliografica e di esperienze non pubblicate su interventi di prevenzione formalmente valutati. Sono stati pubblicati i risultati di una sperimentazione randomizzata sull'efficacia dell'educazione alimentare da parte dei medici di medicina generale.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il progetto è in progress. Al momento è in atto un'analisi, tra le altre, volta a quantificare il rischio attribuibile al fumo e all'alcol nei tumori del capo-collo.

Risultano attualmente in corso numerosi studi preventivi in ambito oncologico.

### **Collaboratori**

Carlo Senore, Livia Giordano, Benedetto Terracini, Corrado Magnani.

### **Risorse e finanziamento**

Costi relativi al personale e alla ricerca e all'acquisizione di documentazione (revisioni della letteratura, linee guida) sono stati coperti dai finanziamenti previsti per il CPO Piemonte.

### **Pubblicazioni**

- Pearce NE, Blair A, Vineis P, et al. IARC Monographs: 40 Years of Evaluating Carcinogenic Hazards to Humans. Environ Health Perspect 2015; 123: 507-14. (IF 7.977)
- Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer. Environ Health 2011; 10 : S7. REVIEW. PUBMED PMID: 21489217; PUBMED CENTRAL PMCID: PMC3073199.

- Barone-Adesi F, Gasparrini A, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L. Effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute coronary events: a country-wide study. PLoS One 2011; 6: e17419. doi: 10.1371/journal.pone.0017419.

Ulteriori pubblicazioni sono attese al termine del progetto.

## Archivio cancerogeni

**Responsabile del progetto** Dario Mirabelli

**Coordinamento** CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Offrire un servizio di documentazione qualificato, in grado di fornire pareri e valutazioni invece di semplici raccolte bibliografiche e collaborare alla realizzazione di studi eziologici, dando assistenza per la valutazione retrospettiva dell'esposizione e mettendo a disposizione di gruppi di ricerca, oltre che del pubblico, le conoscenze bibliografiche e fattuali sulle esposizioni a cancerogeni.

Pubblicare e divulgare dati italiani sull'esposizione a cancerogeni e mappe di professioni e industrie che comportano rischi di cancerogenicità (vedi sezione sito CPO Dati: Cancerogeni).

Partecipare alla valutazione dell'esposizione in studi di epidemiologia occupazionale e ambientale. Partecipare allo sviluppo del progetto SYNERGY (analisi combinata di studi caso-controllo sull'interazione tra esposizioni professionali a cancerogeni nell'eziologia del cancro polmonare), collaborando alla realizzazione del database di esposizioni professionali a cancerogeni EXPOSYN e alla costruzione e applicazione della matrice esposizione-professione SYNJEM.

Raccogliere informazioni utili a valutare l'evoluzione temporale dell'esposizione a cancerogeni professionali e ambientali.

### Materiali, metodi e risultati attesi

L'attività è svolta in modo continuativo.

Viene mantenuto l'accesso alle principali fonti informative italiane e internazionali, tra cui il programma delle monografie dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), il Report on Carcinogens del National Toxicology Program e le basi dati bibliografiche come Toxline e Medline. Le informazioni utili all'identificazione dei cancerogeni e alla stima della prevalenza e intensità delle esposizioni possono così essere estratte e utilizzate per rassegne e meta-analisi, in risposta a interrogazioni da parte del pubblico o di amministrazioni pubbliche.

In supporto a programmi e studi specifici, come SYNERGY, è condotta la raccolta di dati di esposizione a cancerogeni, prodotti da enti di controllo governativi. In tal caso i dati sono registrati in basi di dati di esposizione. E' anche offerto supporto per la classificazione e codifica dei dati di esposizione professionale e ambientale.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

L'archivio cancerogeni è ubicato presso il presidio ospedaliero San Vito, afferente alla SC Epidemiologia dei Tumori CRPT-U dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. Nel 2017 sono stati forniti pareri a richiesta di enti pubblici (Regione, Aziende Sanitarie, SPreSAL ecc.) e a privati cittadini. E' stata mantenuta la raccolta di documentazione di base (Monografie IARC, NTP-RoC, RTECS, IRIS ecc). E' proseguita la collaborazione a indagini epidemiologiche per la stima dell'esposizione, incluse le attività descritte nelle schede 4.001, 4.002, 4.003 e 4.033.

Prosegue, inoltre, la partecipazione a SYNERGY (cfr. scheda 4.053), fornendo la matrice esposizione-professione dei cancerogeni respiratori e l'esperienza necessaria al suo utilizzo nell'analisi di studi caso-controllo. La costruzione di SYNJEM, matrice esposizione-professione per gli agenti SYNERGY, è stata completata ed è stato pubblicato un resoconto scientifico su SYNJEM. Sono stati altresì pubblicati i risultati delle analisi sul rischio associato all'esposizione all'amianto.

E' stato completato il database dei cancerogeni la cui potenziale presenza in matrici alimentari sia stata segnalata in una Monografia IARC o RoC.

Il database è stato utilizzato per generare una matrice esposizione-alimenti. La contaminazione di alimenti anche di largo consumo da parte di sostanze classificate come cancerogene da IARC o RoC risulta potenzialmente frequente.

Dal 2017 è iniziata la collaborazione al piano 2016-18 di ricerche in collaborazione INAIL con il progetto BRIC ID 55 "Classificazione per rischio dei lavoratori ex-esposti ad amianto in base ai risultati di studi epidemiologici con valutazione quantitativa dell'esposizione". Il ruolo dell'archivio cancerogeni è la valutazione dell'esposizione negli studi di popolazione e in quelli su coorti professionali inclusi nel progetto.

### **Collaboratori**

Corrado Magnani, Enrica Migliore, Carol Brentisci, Manuela Gangemi, Antonella Stura.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO. Il progetto BRIC ID 55 è finanziato da INAIL.

### **Pubblicazioni**

- Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-29.
- Peters S, Vermeulen R, Portengen L, et al. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 795-811.
- Peters S, Kromhout H, Portengen L, et al. Sensitivity Analyses of Exposure Estimates from a Quantitative Job-exposure Matrix (SYN-JEM) for Use in Community-based Studies. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 98-106.

## **DIANA 5. Studio randomizzato e controllato per valutare l'efficacia della dieta e dell'attività fisica nella riduzione del rischio di recidiva di carcinoma mammario sulla base di parametri ormonali e/o metabolici**

**Responsabile del progetto** Maria Piera Mano

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

DIANA (Dieta e Androgeni) 5 è uno studio multicentrico il cui obiettivo principale è di verificare come una corretta alimentazione e un'adeguata attività fisica possano agire in favore della riduzione del rischio di recidive di carcinoma della mammella.

Si tratta di uno studio randomizzato di intervento alimentare e attività fisica volto a ridurre le recidive (locali, a distanza o un secondo tumore al seno) nelle pazienti ad alto rischio ormonale e/o metabolico (con testosterone maggiore o uguale a 0.4 ng/ml, o insulina maggiore o uguale a 50 pmol/L o la presenza di sindrome metabolica).

In queste pazienti il tasso stimato di recidive nei 5 anni successivi alla diagnosi è del 30%.

Obiettivo secondario è la valutazione dell'efficacia della modificazione dello stile di vita (alimentazione, attività fisica) sulla sindrome metabolica e quindi su diabete, ipertensione e dislipidemie.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Le partecipanti sono randomizzate in due gruppi (intervento e controllo) e non devono essere state operate da più di 5 anni.

Fattori di inclusione:

- testosterone maggiore/uguale a 0,4 ng/ml;
- insulina sierica maggiore/uguale a 50 pmol/L;
- sindrome metabolica (3 dei seguenti fattori):
  - glicemia maggiore o uguale a 100 mg/dl o in terapia per iperglicemia;
  - trigliceridi maggiori o uguali a 150 mg/dl o in terapia per ipertrigliceridemia;
  - HDL < 50 mg/dl o in terapia per ipercolesterolemia;
  - giro vita maggiore/uguale a 85 cm;
  - pressione arteriosa maggiore/uguale a 130/85 mmHg o in terapia per ipertensione;
  - ER- all'intervento.

Fattori di esclusione:

- età maggiore di 70 o minore di 35;
- diagnosi carcinoma in situ;
- diagnosi recidiva o metastasi;
- secondo tumore controlaterale non sincrono;
- altro tumore in sede diversa dalla mammella;
- gravi disturbi psico-fisici.

Gruppo controllo: ricevono raccomandazioni standard per uno stile di vita sano senza supporto attivo.

Gruppo intervento: ricevono combinazione di informazioni individuali e di gruppo in due anni di intervento (corsi di cucina e ginnastica, pasti in comune e incontri di rinforzo). Follow-up a uno, tre e cinque anni.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

L'arruolamento (centro CPO), iniziato nel 2008; si è concluso a gennaio 2010; a dicembre 2010 è terminata la fase di intervento alimentare e attività fisica prevista dal protocollo.

Anno 2009: follow-up a un anno delle partecipanti ai due gruppi di studio (prelievi ematici, misurazioni antropometriche, compilazione di questionari secondo il protocollo).

Anno 2011: follow-up a tre anni su 177 pazienti senza recidive (86 controllo, 91 intervento) con visita antropometrica e compilazione questionario, e su 83 pazienti gruppo non eleggibili tramite questionario.

Anno 2014: follow-up finale con prelievo, visita antropometrica e compilazione questionari su tutte le pazienti libere da malattia, il cui termine è fissato a marzo 2015.

A partire da settembre 2015 e per tutto il 2016 si è provveduto a effettuare un follow-up telefonico, contattando tutte le pazienti per l'aggiornamento dei dati relativi all'insorgenza di recidive e alla sopravvivenza.

Anno 2017: analisi dati e impostazione articoli per pubblicazioni, follow-up e counselling pazienti in studio.

### **Collaboratori**

Simona Feira, Nereo Segnan.

### **Risorse e finanziamento**

Finanziamento PIO previsto per il CPO Piemonte.

### **Pubblicazioni**

- Berrino F, Villarini A, Traina A, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Prognosis. Breast Cancer Research and Treatment. Breast Cancer Res Treat 2014; 147: 159-65.
- Villarini A, Pasanisi P, Traina A, et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: The DIANA-5 trial. Tumori 2012; 98: 1-18.

## **STI.VI. Studio pilota di valutazione di interventi di prevenzione primaria nella popolazione invitata nei programmi di screening mammografico e coloretale**

**Responsabile del progetto** Livia Giordano

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Lo studio intende valutare l'efficacia di modelli di intervento per la modifica delle abitudini alimentari scorrette e dei comportamenti sedentari. Tali modelli di intervento sono rappresentati da incontri informativi teorico-pratici condotti da esperti della materia (dieta e attività fisica).

Inoltre, lo studio intende mettere a punto modelli di integrazione e sinergie sempre più ampie tra prevenzione primaria e programmi regionali di screening.

Obiettivo principale dello studio è quello di determinare la fattibilità e l'impatto su alcuni outcome di salute di tali modelli di intervento nella popolazione torinese invitata nei programmi regionali di screening della mammella e del colon-retto.

Inoltre, si intende verificare il mantenimento di uno stile di vita salutare a breve e medio termine.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

L'intervento è stato proposto al momento dell'effettuazione del test di screening (mammografia per le donne e colonscopia per donne e uomini); sono stati invitati a partecipare i soggetti presentatisi per effettuare l'esame di screening (donne 50-54enni nello screening mammografico e uomini e donne 58enni provenienti nello screening coloretale).

I partecipanti sono stati randomizzati in 4 gruppi: gruppo attività fisica, gruppo dieta, gruppo attività fisica e dieta, gruppo di controllo. Essi sono poi stati avviati a un modulo base di intervento (incontri teorici condotti da esperti della materia) seguito da un modulo avanzato (incontri pratici sulla tematica propria del gruppo di studio).

A tutti gli arruolati (compresi i controlli) è stato effettuato un prelievo venoso a digiuno (con due tipologie di campioni di sangue: uno destinato alla crioconservazione e l'altro necessario all'analisi a fresco) e un prelievo di saliva.

Sono state effettuate, inoltre, delle misurazioni antropometriche (altezza, composizione corporea, circonferenza vita) ed è stato compilato un questionario riguardante le abitudini alimentari, l'attività fisica, l'abitudine al fumo e lo stato di salute.

Al termine dello studio sono stati reclutati circa 1200 soggetti (600 attraverso lo screening mammografico e 600 attraverso lo screening coloretale).

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Lo studio ha visto l'arruolamento di 673 donne 50-54enni provenienti dallo screening mammografico e 603 soggetti 58enni (369 donne e 234 uomini) provenienti dallo screening coloretale.

È stata osservata una buona compliance alle raccomandazioni diffuse nel corso del progetto e questo si accompagna a una riduzione dell'Indice di Massa Corporea (IMC) apprezzabile nei gruppi di intervento rispetto a quella dei controlli.

I dati analizzati evidenziano che la popolazione incline a partecipare a studi di questo tipo è formata da persone con elevata scolarità, occupate professionalmente e che valutano la propria salute come molto buona. Le analisi statistiche sono ancora in corso.

Lo studio mostra come interventi mirati di prevenzione primaria sugli stili di vita salutari possano essere utili nel ridurre o almeno nel contenere il sovrappeso e l'obesità, che costituiscono un problema non trascurabile nella popolazione oggetto di studio.

### **Collaboratori**

Collaboratori interni: Nereo Segnan, Federica Gallo, Francesca Garena, Pamela Giubilato, Carlo Senore, Andrea Ortale, Maria Piera Mano.

Collaboratori esterni: Andrea Pezzana, Stefania Cazzoli, Giovanni Allegro, Caterina Anatrone.

### **Risorse e finanziamento**

I costi relativi al progetto sono stati coperti dal finanziamento del Ministero della Salute nell'ambito del progetto PIO e dalla Compagnia di San Paolo.

### **Pubblicazioni**

I risultati preliminari sono stati presentati nel corso di vari convegni scientifici.

Nell'ultimo quinquennio è stato presentato il seguente poster:

Gallo F, Ortale O, Senore C, Mano M.P, Pezzana P, Segnan N. e il Gruppo di Lavoro STI.VI. Studio pilota di valutazione di interventi di prevenzione primaria (STI.VI.): stili di vita e caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti. Poster presentato al XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Napoli 5-7 novembre 2014.

## In rete per un ambiente sanitario senza fumo

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, CPO Piemonte, Rete Health Promoting Hospitals (HPH)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Facilitare l'attivazione di policy di contrasto al fumo in ambiente sanitario all'interno di strutture sanitarie ospedaliere e territoriali del Piemonte.
- Realizzare processi di responsabilizzazione collettiva attraverso l'attivazione e il sostegno di forme di partecipazione degli operatori sanitari.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Ampliamento del numero di Aziende Sanitarie aderenti al progetto, quindi attività di diffusione e consulenza presso le Aziende interessate e successive pratiche di inserimento nella Rete.

La costituzione di una Rete tra i gruppi si è rivelata uno strumento molto utile, sul piano sia operativo sia della crescita culturale, consentendo il confronto delle idee, lo scambio di esperienze e l'applicazione nell'intero ambito regionale di modalità condivise di intervento e di valutazione.

Obiettivi dei percorsi formativi:

- consolidare la rete di operatori attraverso la realizzazione di raccomandazioni, mediante un percorso di condivisione delle diverse esperienze aziendali, al fine di orientare gli indirizzi delle policy antifumo nelle Aziende che aderiscono al progetto: "In rete per ambienti sanitari liberi dal fumo";
- sviluppare strumenti per monitorare il rispetto del divieto all'interno delle Aziende;
- progettare specifiche iniziative in ogni Azienda per promuovere il progetto di Rete durante la giornata del 31 maggio, Giornata Mondiale contro il Tabacco.

La realizzazione del percorso formativo ha portato:

- alla stesura di raccomandazioni rivolte alle organizzazioni sanitarie;
- all'identificazione di criteri per definire un'organizzazione sanitaria come un ambiente libero dal fumo;
- alla stesura di una scheda di rilevazione dei criteri.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Alcuni operatori dei gruppi di lavoro delle Aziende Sanitarie attualmente aderenti al progetto hanno partecipato a un percorso formativo di due giornate organizzate nel 2014. Durante tale percorso è stata progettata una campagna di comunicazione, con loghi e poster per la diffusione dell'iniziativa.

I materiali di comunicazione e il manuale sono stati stampati grazie al contributo dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte, e sono stati distribuiti alle Aziende che li hanno utilizzati nelle proprie realtà in occasione della Giornata Mondiale contro il Tabacco.

I risultati del progetto sono stati presentati attraverso comunicazioni orali e poster dagli operatori stessi delle Aziende coinvolte, durante un convegno organizzato presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino nel 2014.

La diffusione del progetto è avvenuta a livello nazionale mediante presentazione dei risultati a convegni: Guadagnare salute, Orvieto 2014; Società Italiana Tabaccologia, Torino 2014; Convegno Nazionale Rete HPH.

Organizzazione convegni 31 maggio 2013, 31 maggio 2014.

Organizzazione percorsi formativi "In rete per ambienti sanitari liberi dal fumo: Regolamenti e Formazione" (settembre-dicembre 2013), "In rete per ambienti sanitari liberi dal fumo: Monitoraggio del Divieto e Comunicazione" (marzo-aprile 2014).

I materiali sono stati raccolti in un unico documento che per finalità divulgative è stato confezionato in forma di guida pratica dal titolo "Manuale per la realizzazione di un ambiente sanitario libero dal fumo", pubblicato sul sito della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e sul sito del CPO Piemonte.

Il numero delle Aziende Sanitarie che hanno ufficialmente aderito al progetto è andato aumentando nel tempo. Infatti, a partire dal convegno del 31 maggio 2013, le Aziende Sanitarie che hanno aderito al progetto sono salite a 13 (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, AO Ss. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, ASL Biella, AO Santa Croce e Carle di Cuneo, AUSL Aosta, ASL TO5, ASL TO2, ASL Vercelli, AO Ordine Mauriziano, ASL TO4, ASL Alessandria, ASL Asti, ASL TO3).

Ad oggi il progetto prosegue a livello regionale con il coordinamento della Rete Health Promoting Hospitals del Piemonte.

### **Collaboratori**

Alessandro Coppo, Cristiano Piccinelli.

### **Risorse e finanziamento**

2012-2013 / 2013-2014: finanziamento Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

### **Pubblicazioni**

Attese al termine del progetto.

## Realizzazione e diffusione della IV edizione del Codice Europeo contro il Cancro

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Coordinamento International Agency for Research on Cancer (IARC), CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Realizzare la IV edizione del Codice Europeo contro il Cancro, sviluppando una metodologia per formulare raccomandazioni basate sull'evidenza.

Il Codice è un'iniziativa della Commissione Europea, nell'ambito di un progetto coordinato dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) e finanziato dal programma dell'Unione Europea (UE) per la salute. La IV edizione si compone di dodici raccomandazioni che la maggior parte delle persone possono facilmente seguire per ridurre il rischio di cancro.

È stato stimato che quasi la metà dei decessi per cancro in Europa potrebbe essere evitata, seguendo queste semplici raccomandazioni.

Il Codice è stato pensato nell'ottica di un'integrazione tra prevenzione primaria e secondaria.

Parte delle raccomandazioni riguardano gli stili di vita:

- evitare l'esposizione al tabacco;
- mantenere un peso adeguato;
- seguire una dieta sana;
- svolgere attività fisica nella vita quotidiana;
- ridurre l'esposizione a carcinogeni.

Sono raccomandati, inoltre, interventi medici che possono ridurre l'incidenza e/o la mortalità per cancro: la vaccinazione contro l'epatite B e l'HPV, la partecipazione a programmi organizzati di screening per il tumore del colon-retto, della mammella e della cervice uterina.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La I edizione del Codice risale al 1987. L'attività di aggiornamento del Codice è stata effettuata da gruppi di lavoro multidisciplinari di esperti incaricati di raccogliere e analizzare l'evidenza scientifica, supportati da epidemiologi esperti in revisioni sistematiche, coordinati dal CPO Piemonte.

Sono stati considerati fattori di rischio per i quali sia disponibile un'evidenza sufficiente o convincente di associazione causale con il rischio di cancro. In merito alle raccomandazioni sugli interventi al fine di formulare raccomandazioni basate su un'evidenza aggiornata è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.

Il CPO ha inoltre avuto la responsabilità di guidare il gruppo di lavoro sullo screening, il gruppo di letteratura, e ha partecipato ai lavori del gruppo su nutrizione, allattamento, attività fisica, alcol e tabacco.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono stati realizzati i seguenti obiettivi:

- supportare i gruppi di lavoro nella stesura dei manoscritti sulle giustificazioni scientifiche alla base di ciascuna raccomandazione, identificando ulteriore evidenza necessaria nella stesura e revisione dei manoscritti, aggiornando se necessario l'evidenza disponibile;

- preparare e sottomettere un articolo sulla metodologia adottata per la realizzazione della IV edizione del Codice;
- preparare e sottomettere i manoscritti sulle giustificazioni scientifiche per le raccomandazioni formulate dai gruppi di lavoro di cui il responsabile o i collaboratori erano leader o membri;
- rivedere l'evidenza raccolta in modo da renderla disponibile sul sito della IARC;
- assicurare l'aggiornamento, la pubblicazione e la disseminazione del Codice.

Il codice è stato pubblicato su pagine web dedicate all'interno del sito della IARC. Inoltre, è possibile accedere, per ogni raccomandazione, a spiegazioni e approfondimenti in plan language (sezione web: Questions and Answers). Le raccomandazioni e gli approfondimenti sono stati sviluppati basandosi su rassegne sistematiche dell'evidenza scientifica disponibile; sono disponibili e scaricabili in formato pdf le pubblicazioni scientifiche che descrivono questa evidenza (sezione web: Scientific justification). Ogni raccomandazione e i relativi approfondimenti sono disponibili nella traduzione in tutte le lingue dell'UE.

Per saperne di più: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>

Sono attualmente in via di definizione progetti per la disseminazione e per favorire la messa in pratica delle raccomandazioni da parte dei cittadini. In particolare, dopo i primi incontri del 2016 la Commissione Prevenzione della Rete Oncologica e Rete per la Prevenzione ha pianificato e orientato le attività di disseminazione del Codice Europeo contro il Cancro, nel 2017 (vedi scheda 1.012).

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Silvia Minozzi, Cristina Bellisario, Marien González-Lorenzo.

### **Risorse e finanziamento**

Progetto finanziato da: the IARC Direct Contract with EC DG SANCO 2010 Agreement.

Collaborator Research Agreement CRA No. QAS/12/01.

Collaborator Research Agreement CRA No. QAS/12/01 - Renewal.

### **Pubblicazioni**

- Armaroli P, Villain P, Suonio E, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: S139-52.
- Minozzi S, Armaroli P, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Process of reviewing the scientific evidence and revising the recommendations. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 : S11-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.08.014.
- Schüz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 : S1-10.
- Scoccianti C, Key TJ, Anderson AS, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: S101-6.
- Leon ME, Peruga A, McNeill A, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: S20-33.

Le raccomandazioni, gli approfondimenti e le pubblicazioni sono disponibili sul sito IARC: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/>.

## Piano Regionale di Prevenzione - Azione 10.2.1 - Laboratorio della Prevenzione

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento Cristiano Piccinelli

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Identificare le priorità di intervento ("fattori di rischio più rilevanti") tra le attività previste all'interno del Piano Regionale di Prevenzione (PRP) e selezionare iniziative che siano sostenibili in termini di costo-beneficio. Stime di impatto (in termini di DALYs prevenibili) e di costi degli interventi efficaci nelle regioni coinvolte.
- Calcolare il costo di implementazione (costo per DALY prevenibile) di ciascun intervento considerato.
- Realizzare uno strumento che permetta di valutare il rapporto di costo-opportunità e il ROI (Return of Investment) dei piani di intervento che si vogliono implementare (ad es: a distanza di 5, 10, 20 e 40 anni), considerando non solo i risparmi sui costi sanitari diretti, ma anche l'impatto sui costi assistenziali e sociali.
- Impostazione di alcuni scenari che simulino l'impatto e la sostenibilità di diversi Piani di intervento.
- Come prodotto finale del progetto, elaborazione di una metodologia condivisa per la scelta delle priorità di salute sulle quali agire prioritariamente e selezione degli interventi efficaci per il loro contrasto, da proporre come strumento per l'elaborazione dei futuri Piani di Prevenzione.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Si è costituito, su indicazione della Direzione Generale dell'Assessorato Regionale alla Sanità, il coordinamento del "Laboratorio della Prevenzione", con un gruppo composto da circa venti esperti in prevenzione primaria e secondaria. Il Laboratorio riunisce competenze multidisciplinari provenienti da diversi ambiti: politico, sanitario, economico, legale, sociologico.

Le attività, gestite con incontri periodici, sono le seguenti:

- analisi delle patologie che comportano un maggior carico di disabilità (DALYs);
- individuazione dei principali fattori di rischio;
- revisione di letteratura degli interventi efficaci;
- analisi di costo-beneficio.

Per quanto concerne la diffusione della metodologia sperimentata nel Laboratorio piemontese in altre regioni, ogni regione definirà la rete di soggetti da coinvolgere nel progetto, valorizzando esperienze già esistenti, tra i soggetti coinvolti nella programmazione regionale e locale, appartenenti al mondo clinico e della sanità pubblica, alle società scientifiche, alle associazioni ed ai donatori dei diversi territori regionali.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Durante il 2016, primo anno di attività del Laboratorio della Prevenzione, sono stati coinvolti 25 professionisti, realizzati 6 incontri in plenaria e attivati 6 sottogruppi di lavoro. Le prime quattro cause di disabilità su cui si è deciso di intervenire sono: malattie cardiovascolari (15,6% dei DALYs totali), tumori (18%), malattie osteoarticolari (13,8%) e malattie mentali (9%).

Sulla base dei fattori di rischio che causano tali malattie (ipertensione, fumo, abuso di alcool, sedentarietà e dieta scorretta) sono stati identificati circa 50 interventi efficaci, che sono alla base degli scenari di intervento costruiti, per stimare gli impatti (in termini di DALYs evitati) e i costi.

E' stato organizzato il seminario "Il laboratorio di prevenzione della regione piemonte: rationale e primi

risultati" nell'ambito del convegno annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), tenutosi a Torino a novembre 2016, durante il quale sono stati presentati i risultati del primo anno di attività e si sono discusse le prospettive future.

A dicembre 2016 è stato consegnato al CORP e alle autorità sanitarie regionali il Report delle attività svolte nel 2016.

Nel corso del 2016 si sono tenuti incontri mensili in plenaria che hanno coinvolto i professionisti sopra elencati. Durante gli incontri del Laboratorio sono stati invitati degli esperti per approfondire alcune tematiche ritenute prioritarie.

In particolare, sono stati organizzati i seguenti focus tematici.

- Il profilo di salute dei piemontesi dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018.
- Strumenti a sostegno delle attività del PRP Piemontese. Accesso a dati e indicatori di salute e "Pillole di salute" realizzate per il PRP (a partire dall'indagine multiscopo Istat "Salute 2013").
- Analisi dei costi degli interventi di prevenzione e del costo evitabile grazie agli interventi.
- Malattie e disturbi muscolo-scheletrici: definizione, occorrenza, fattori di rischio, prevedibilità.
- Interventi di prevenzione per le patologie osteoarticolari.
- La salute mentale: distribuzione delle principali patologie.
- Laboratorio di salute mentale: interventi di prevenzione.

Nel corso del 2017 l'attività del Laboratorio si è concentrata principalmente nella disseminazione dei risultati del progetto in diversi convegni nazionali e internazionali:

- ENSP 2017 International Conference on Tobacco Control, Bridging science & policy for better tobacco control strategies held, 24-26 maggio 2017, Atene;
- Health Technology Assessment international Annual Meeting, 17-21 giugno 2017, Roma;
- Workshop: Scegliere le priorità di intervento per prevenire il carico delle malattie croniche non trasmissibili. HTA per la prevenzione? Convegno Nazionale della Società Italiana per l'Health Technology Assessment, 12-13 ottobre 2017, Roma;
- Associazione Italiana di Epidemiologia, novembre 2017, Mantova.

La valutazione del primo anno di esperienza del Laboratorio ha permesso ai principali interlocutori piemontesi della governance del PRP e agli stakeholder partecipanti di riconoscere le potenzialità dello strumento nell'orientare le scelte di prevenzione a diversi livelli.

Per queste ragioni a luglio 2017 è stato finanziato dal CCM il progetto: "Scegliere le priorità di salute e selezionare gli interventi efficaci per prevenire il carico delle malattie croniche non trasmissibili", che vede il CPO come capofila per il Piemonte, e coinvolge le regioni: Lazio, Sicilia e Toscana.

Il progetto CCM avrà inizio il 24 febbraio 2018 e termine il 24 febbraio 2020.

### **Collaboratori**

Cristiano Piccinelli, Eva Pagano.

### **Risorse e finanziamento**

Finanziamento CCM 2017: "Scegliere le priorità di salute e selezionare gli interventi efficaci per prevenire il carico delle malattie croniche non trasmissibili".

### **Pubblicazioni**

- Piccinelli C, Pagano E, Segnan N. Reducing non-communicable diseases and health care costs: building a prevention alliance. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 202-7.

## **SMART: Strategie innovative per Migliorare le Abitudini di vita e Ridurre l'incidenza di Tumori e di altre malattie croniche non trasmissibili**

**Responsabile del progetto** Livia Giordano

**Coordinamento** SSD Epidemiologia Screening - CRPT- AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Obiettivo generale del progetto è di aumentare la prevalenza di comportamenti salutari nella popolazione aderente ai programmi di screening cervicale e mammografico.

Ulteriori obiettivi:

- mappare la distribuzione dei fattori di rischio comportamentali nella popolazione invitata allo screening nelle regioni partner;
- intercettare e mettere in rete le risorse territoriali che offrono interventi per la promozione di stili di vita sani sulla base delle raccomandazioni scientifiche;
- coinvolgere e formare sugli obiettivi del progetto tutti gli operatori dello screening, i Medici di Medicina Generale (MMG) e gli operatori attivi presso servizi/associazioni della rete;
- mettere a disposizione della popolazione invitata delle strategie innovative, personalizzate e di documentata efficacia con l'obiettivo di incentivarne i comportamenti salutari;
- valutare l'efficacia e il gradimento degli interventi proposti, anche sotto il profilo dell'equità; stratificazione dei risultati in base ai due percorsi (web e sportello SMART), agli esiti del test di screening e alle caratteristiche socio-demografiche delle partecipanti.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

- Creazione di un questionario di rilevazione del profilo di rischio.
- Organizzazione di incontri con i responsabili dei servizi territoriali che offrono interventi per la promozione di stili di vita sani.
- Preparazione del materiale di formazione degli operatori di screening e dei MMG sui territori coinvolti.
- Allestimento dei locali in cui si effettua lo screening attraverso una strategia messaggistica basata sulla nudge theory.
- Creazione di un portale web e di un'applicazione mobile (App) per supportare le donne nel cambiamento dello stile di vita.
- Creazione di uno sportello informativo e di counselling sugli stili di vita.
- Attivazione di un numero verde per informazioni sul progetto e assistenza tecnica per l'utilizzo del web e della App.
- Creazione di percorsi di counselling offerto da operatori formati e indirizzamento verso percorsi personalizzati di miglioramento dello stile di vita presso i servizi territoriali della rete.

Nel 2018, verranno realizzati l'App e il sito e preparato il materiale informativo per le donne non utilizzatrici del web. Inoltre verranno allestiti i locali di screening mammografico e cervicale di tutti i centri partecipanti secondo una strategia di comunicazione basata sulla nudge theory, ed effettuato il trial.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Nel 2017 il gruppo di lavoro ha:

- effettuato una revisione bibliografica sull'efficacia delle nuove tecnologie multimediali nella promozione di stili di vita sani/propensione al cambiamento negli screening;
- avviato una collaborazione periodica con l'agenzia di comunicazione che si occupa del concept grafico del progetto e struttura il percorso online (App e sito web) e il percorso offline (Sportello Smart), approntando i contenuti informativi degli strumenti;
- individuato i centri di screening (a Torino, Firenze e Palermo) e le popolazioni eleggibili per lo svolgimento del trial e raccolto informazioni per l'allestimento dei locali secondo una modalità di comunicazione che si basa sulla nudge theory;
- organizzato incontri con esperti nel campo dell'alimentazione, attività fisica e fumo per identificare le categorie di rischio e i relativi percorsi personalizzati a cui verranno indirizzati i soggetti aderenti sulla base dei singoli fattori di rischio (alimentazione, attività fisica, fumo) e delle loro possibili combinazioni;
- preparato due questionari per caratterizzare i soggetti partecipanti in base al loro profilo di rischio.

### **Collaboratori**

Marta Dotti, Lina Jaramillo, Francesca di Stefano, Roberta Castagno, Cristiano Piccinelli, Andrea Ortale, Nereo Segnan.

Collaboratori esterni: Giuseppe Parodi, Andrea Pezzana.

### **Risorse e finanziamento**

Ministero della Salute - CCM 2016.

Altri centri coinvolti: Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche; UO Centro Gestionale Screening ASP Palermo; Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica di Firenze.

### **Pubblicazioni**

- Poster "Far incontrare la prevenzione primaria e quella secondaria dei tumori della mammella tramite un approccio web 2.0: il progetto SMART." Convegno GISMa 2017.
- Poster "Un approccio web 2.0 per integrare prevenzione primaria e secondaria dei tumori femminili: il progetto SMART (CCM 2016)". XLI Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) 2017.

## Commissione Prevenzione della Rete Oncologica e Rete per la Prevenzione

**Responsabile del progetto** Franco Merletti, Livia Giordano

**Coordinamento** SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

All'interno della Rete Oncologica è stata costituita nel luglio 2016 la Commissione "Prevenzione primaria/screening/terziaria" per sostenere i progetti della Rete avviati nell'ambito della prevenzione primaria, secondaria e terziaria e per promuovere la cultura della prevenzione tra gli operatori di Piemonte e Valle d'Aosta.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La Commissione Prevenzione, coordinata inizialmente da Nereo Segnan (attualmente in quiescenza) e successivamente Franco Merletti (nominato in sede di Unità Coordinamento Rete in data 02/10/2017) è composta da: Maria Piera Mano (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino), Livia Giordano (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino), Parodi Giuseppe (ASL TO1), Andrea Pezzana (ex ASL TO2), Elena Coffano (ASL TO3), Arabella Fontana (ASL NO), Mario Clerico (ASL BI), Cristiano Piccinelli (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino).

Tra i principali obiettivi della Commissione vi sono:

- Miglioramento della comunicazione e la collaborazione inter-istituzionale, promuovendo sinergie tra il Servizio Sanitario Regionale (SSR) e altre strutture/istituzioni sanitarie e non sanitarie (associazioni, Comuni ecc.) al fine di sviluppare una rete organizzativa sul territorio.
- Promozione di una cultura della prevenzione come strategia condivisa, anche in funzione di un razionale utilizzo delle risorse.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Dopo i primi incontri del 2016 di pianificazione delle attività del 2017, la Commissione di comune accordo ha deciso di orientare le attività alla disseminazione del Codice Europeo contro il Cancro, attraverso le seguenti attività.

- Organizzazione di un percorso di formazione sulle raccomandazioni del Codice rivolto agli operatori che svolgono attività nel campo della prevenzione appartenenti ad associazioni di volontariato del Piemonte e Valle d'Aosta e organizzato in due seminari formativi svolti presso AOU Città della Salute e della Scienza di Torino l'8 aprile e il 6 maggio 2017. Il percorso si è sviluppato in due mezze giornate, nelle quali sono stati presentati in dettaglio i 12 punti del Codice Europeo contro il Cancro, da esperti coinvolti ad hoc dalla Commissione.
- Creazione di un "Patto" tra le associazioni e gli enti del SSR per la diffusione del Codice Europeo contro il Cancro e per favorire il coinvolgimento delle associazioni di volontariato che già svolgono attività sul territorio regionale nell'ambito della prevenzione per riflettere su futuri percorsi condivisi e coordinati in questo ambito insieme agli operatori del SSR. Il 1° dicembre 2017 è nata, con la sottoscrizione di un Patto, la Rete per la Prevenzione del Piemonte e della Valle d'Aosta che sancisce l'alleanza tra enti e associazioni che già da molti anni operano nell'ambito della prevenzione del cancro.

- Attivazione di un Gruppo di lavoro (che coinvolge una parte di operatori della Commissione e una parte di operatori delle Associazioni) per individuare le strategie di "Marketing Sociale" più opportune per la campagna di diffusione del Codice Europeo contro il Cancro. Il Gruppo di lavoro attraverso il Fondo Edo Tempia ha incaricato un'agenzia di comunicazione, di realizzare i materiali informativi, che saranno utilizzati per la campagna a partire dal 2018.

Il prodotto di punta di tale campagna presentato il 1° dicembre 2017 in conferenza stampa, è rappresentato da una scatoletta chiamata 'Prevenill', del tutto simile a quella di un qualsiasi farmaco, con il quale il Piemonte si appresta a lanciare una grande campagna di prevenzione contro il cancro e che mira a favorire la diffusione di attività e iniziative di prevenzione che si rifacciano alle raccomandazioni contenute nel Codice Europeo, e quindi basate su evidenze scientifiche. All'interno della scatoletta non vi sono farmaci ma regole che, se applicate tutte, dovrebbero portare a evitare circa il 50% dei casi di tumore. Il foglietto illustrativo indica 'antitumorale' alla categoria farmacoterapeutica e spiega che il sovradosaggio "può produrre un eccesso di vitalità, benessere e buona salute". Precisa che non c'è scadenza e raccomanda di "tenere alla portata dei bambini per insegnare loro fin da piccoli ad avere buone abitudini". Dal prossimo marzo, per la diffusione dell'iniziativa le farmacie esporranno in vetrina confezioni di 'Prevenill' in formato maxi.

### **Collaboratori**

Interni al CPO: Livia Giordano, Maria Piera Mano, Cristiano Piccinelli, Nereo Segnan.

Esterni: Giuseppe Parodi (ASL Città di Torino), Andrea Pezzana (ASL Città di Torino), Elena Coffano (ASL TO3), Arabella Fontana (ASL NO), Mario Clerico (ASL BI).

European Cancer League - Ordine dei Farmacisti - Federfarma Piemonte - Unione LILT Piemonte e VdA - LILT Alessandria - LILT Asti - LILT Biella onlus - LILT Cuneo onlus - LILT Torino onlus - LILT Novara onlus - LILT Valle d'Aosta - LILT Vercelli - LILT VCO - Fondo Edo Tempia - WALCE onlus - VITA - RAVI - SAMCO - ANVOLT - DONNATEA - MIMOSA - VELA.

### **Risorse e finanziamento**

Il progetto Rete per la Prevenzione è auto-finanziato dai partner del Network.

### **Pubblicazioni**

Sono previste nel corso del progetto.

## Prevenzione Serena - Programma regionale di screening dei tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto

Responsabile del progetto Carlo Senore

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Consolidare il programma Prevenzione Serena su volumi che consentano l'offerta di prevenzione secondaria a tutta la popolazione obiettivo, tenendo conto anche della lenta ma progressiva opera di "riconversione" delle prestazioni di prevenzione entro il programma organizzato.
- Realizzare un data-warehouse per la valutazione degli indicatori di qualità e di attività dei programmi di screening. Collaborazione con il CSI Piemonte che cura il sistema informativo e informatico, gestionale e valutativo.
- Formare il personale addetto.
- Sviluppare il sistema informativo regionale e locale nonché le attività di audit e promozione della qualità.

### Materiali, metodi e risultati attesi

I test di screening adottati nel programma piemontese sono:

- mammografia bilaterale per lo screening del tumore della mammella alle donne tra 50 e 69 anni ogni due anni; alle donne tra 45-49 ogni anno su accesso spontaneo la prima volta e poi reinvito da parte del programma; alle donne tra 70-75 anni ogni due anni;
- Pap-Test/test HPV per lo screening cervicale: Pap test alle donne tra 25-29 anni ogni 3 anni; test HPV alle donne tra 30 e 64 anni ogni 5 anni;
- rettosigmoidoscopia/ test per la ricerca del sangue occulto nelle feci per lo screening dei tumori del colon-retto: una rettosigmoidoscopia una tantum a uomini e donne di 58 anni; a coloro (59-69) che non aderiscono all'invito per la rettosigmoidoscopia viene offerta l'opportunità di eseguire il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT) ogni due anni.

Rinforzo dell'attività di sensibilizzazione della popolazione bersaglio degli screening.

Per l'anno 2018 occorrerà provvedere a superare le eventuali criticità derivanti dalle riorganizzazioni delle Aziende Sanitarie e consolidare i nuovi assetti organizzativi dei nuovi "Programmi Locali di Screening" e dare supporto per l'adeguamento del sistema informativo, fermo restando il perseguimento degli obiettivi previsti dal Piano Regionale della Prevenzione

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

L'attività annuale di screening viene illustrata in dettaglio in occasione dei workshop formativi ad essa dedicati, e nel report scientifico annualmente pubblicato dall'Epidemiologia Screening - CRPT. Gli ultimi dati di attività e di valutazione disponibili sono reperibili sul sito del CPO.

Le analisi sull'anno 2017 sono in corso. I dati preliminari sono riportati di seguito.

- Screening mammografico: nel 2017 la popolazione bersaglio dello screening comprendeva 311.447 donne (50-69 anni); 312.290 donne (50-69 anni) sono state invitate dal programma, con una copertura da invito più adesioni spontanee superiore al 100% (103,5%); la copertura esami si colloca al 55%.
- Screening cervicale: nel 2017 la popolazione bersaglio dello screening comprendeva 295.274 donne (25-64 anni); 392.605 donne sono state invitate ad effettuare un Pap test/test HPV, con una copertura da inviti più adesioni spontanee a livello regionale pari al 133% e una copertura da esami del 62,3%.

- Screening coloretale: nel 2017 la popolazione bersaglio dello screening era di 62.565 persone; tra queste 60.108 sono state invitate a effettuare la sigmoidoscopia, con una copertura da inviti pari al 96%. La copertura da esami (che comprende anche le persone sottoposte a FIT) è stata del 43,4%. Inoltre, per quanto riguarda lo screening coloretale, sono stati completati due documenti contenenti raccomandazioni relativamente alla preparazione intestinale per FS e CT e alla gestione dei pazienti in terapia anti-aggregante o anti-coagulante ed è in preparazione un documento di indirizzo sull'uso del FIT extra-screening. Questi documenti verranno inseriti nella versione aggiornata del protocollo screening. Il programma regionale di screening partecipa annualmente, a livello nazionale, alla survey GISMa, GISCI e GISCoR. Il Gruppo di Coordinamento Regionale ha mantenuto nel 2017 la propria attività con riunioni periodiche, iniziando, tra l'altro, ad affrontare i problemi inerenti la nuova organizzazione.

### **Risorse e finanziamento**

Secondo quanto stabilito dalla DGR n. 111-3632 del 02/08/2006 e successivamente dalla DGR n. 21-5705 del 23/04/2013 e infine ancora dalla DGR 27-3570 del 04/07/2016 i programmi di screening sono finanziati con fondo vincolato pari al prodotto delle tariffe (stabilite per ciascun programma) di screening per la proporzione della popolazione bersaglio aderente agli inviti l'anno precedente.

### **Collaboratori**

Screening mammografico: Antonio Ponti, Maria Piera Mano, Denise Casella, Mariano Tomatis, Sabina Pitarella, Aurora di Leo, Viviana Vergini, Roberta Castagno, Francesca Di Stefano, Simona Feira, Giosué Sessa, Antonio Aqueci, Alfonso Frigerio, Luisella Milanese, Franca Artuso, Pia Longo, Veronica Maculo, Simona Chiantiore, Antonella Lombardo.

Screening cervicale: Guglielmo Ronco, Ettore Mancini, Pamela Giubilato, Linda Leo, Cristina Larato, Laura Massari, Raffaella Rizzolo, Adele Caprioglio.

Screening coloretale: Carlo Senore, Paola Armaroli, Marco Calcagno, Marco Silvani, Daniela Brunetti, Cristina Bellisario, Fabrizio Cosso, Tiziano Bonatti.

### **Pubblicazioni**

- Ronco G, Giubilato P, Carozzi F, et al. Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2011-2012 activity. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 61-76.
- Ventura L, Giorgi D, Giordano L, et al; Italian breast screening survey group. Mammographic breast cancer screening in Italy: 2011-2012 survey. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 21-29.
- Zorzi M, Senore C, Da Re F, et al. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut* 2016 Feb 19.
- IJspeert JE, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 2016 Feb 24.
- Zorzi M, Senore C, Turrin A, et al. Appropriateness of endoscopic surveillance recommendations in organised colorectal cancer screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015 Aug 21.
- Zorzi M, Senore C, Da Re F, et al. Quality of colonoscopy in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut* 2015; 64: 1389-96. (IF 14.660)
- Senore C, Ederle A, Benazzato L, et al. Offering people a choice for colorectal cancer screening. *Gut* 2013; 62: 735-40.

## Valutazione di processo e impatto per lo screening del cervicocarcinoma

**Responsabile del progetto** Guglielmo Ronco

**Coordinamento** CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Produrre indicatori per la valutazione di processo dell'attività di screening, monitorarne i risultati e utilizzarli per migliorare la qualità.

Consentire confronti tra i programmi organizzati in Italia e a livello europeo.

Valutare l'impatto dell'introduzione di programmi organizzati di screening cervicale in Piemonte e in Italia sull'incidenza di tumori invasivi della cervice uterina.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Raccolta dei dati e calcolo degli indicatori definiti a livello italiano ed europeo.

Monitoraggio e analisi della stabilità temporale. Raccolta di dati e confronti tra regioni italiane e tra diversi Paesi europei.

Ricostruzione della storia di screening dei casi di tumore invasivo della cervice uterina segnalati dal Registro Tumori.

Studio dell'andamento dell'incidenza prima e dopo l'introduzione dei programmi organizzati, anche in funzione dell'andamento nelle altre aree italiane coperte da Registri Tumori.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

- Raccolta dati a livello regionale, produzione indicatori, esame delle variazioni tra programmi, discussione con gli stessi a livello regionale. In particolare produzione dei dati su screening con HPV per gli anni 2017 (adesione e % di donne HPV positive) e 2016 (dati sull'intero processo: test HPV, triage citologico, ripetizione test HPV a 1 anno per le HPV+ citologia normale, invio in colposcopia immediato o ad 1 anno). La % di donne HPV positive è relativamente stabile con poche eccezioni (Torino > degli altri programmi afferenti al centro unificato. La % di donne inviate in colposcopia per citologia anormale tra le HPV+ varia tra i due centri unificati, ma il tasso di identificazione di lesioni di alto grado e la % complessiva di HPV+ inviate in colposcopia è abbastanza stabile.
- Raccolta dati a livello nazionale per la survey GISCi/ONS. Periodi considerati per HPV: 2016 e 2015. Andamento simile pur con difficoltà di interpretazione derivanti dall'avvio progressivo per coorti di nascita in molte regioni. Esistenza di dati troncati per età ed età diverse in differenti aree rende difficile l'interpretazione.
- Rapporto sullo stato dello screening cervicale nell'Unione Europea: pubblicati o in pubblicazione alcuni articoli di approfondimento su temi specifici.

### Collaboratori

Nereo Segnan, Ettore Mancini, Pamela Giubilato, Raffaella Rizzolo, Mariano Tomatis, Linda Leo, Livia Giordano.

### Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Europe Against Cancer contribuisce alla valutazione del programma pilota di Torino attraverso il parziale finanziamento della ricerca dei casi intervallo negli anni 1992-1998 e della costruzione del sistema di valutazione degli indicatori di qualità del trattamento (vedi scheda relativa).

A partire dal 2004 la Regione Piemonte ha finanziato il Centro di Riferimento Regionale per lo Screening Mammografico, presso il CPO Piemonte, e il Centro di Screening di Torino.

### **Pubblicazioni**

- Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Author's reply to: Cancer screening policy in Hungary. *Int J Cancer*. 2018 Mar 10. doi: 10.1002/ijc.31371. [Epub ahead of print]
- Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. 2017 Sep 23. doi: 10.1002/ijc.31043. [Epub ahead of print]
- Ronco G, Zappa M, Franceschi S, et al; Italian HPV Survey Working Group. Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirus-based cervical screening and implications for screening algorithms. *Eur J Cancer* 2016 Oct 15; 68: 148-155
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Giubilato P, et al; HPV screening survey group. A first survey of HPV-based screening in routine cervical cancer screening in Italy. *Epidemiol Prev* 2015; 39(3 Suppl 1): 77-83.
- Ronco G, Giubilato P, Carozzi F, et al; Italian cervical cancer screening survey group. Extension of organized cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2011-2012 activity. *Epidemiol Prev* 2015; 39(3 Suppl 1): 61-76.

## Monitoraggio e valutazione corrente di progetti di promozione della qualità nei programmi regionali di screening mammografico

**Responsabile del progetto Antonio Ponti**  
**Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Valutazione corrente e quality assurance dei programmi regionali di screening mammografico.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Supporto allo sviluppo di un sistema di statistiche correnti per il programma regionale.

Si effettua in collaborazione con il Registro Tumori Piemonte, il linkage del file dei casi incidenti di tumore della mammella con quello relativo alla storia di screening e con i dati su diagnosi e terapia dei casi screen-detected per la valutazione di efficacia del programma di screening e l'identificazione dei casi intervallo.

Identificazione e valutazione dei casi intervallo tramite le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Formazione e aggiornamento in ambito di senologia diagnostica per immagini da parte del Centro di Riferimento Regionale per la qualità nello screening mammografico (CRR), diretto da Alfonso Frigerio.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono condotte analisi a cadenza annuale dei dati correnti di valutazione del programma di Torino in base agli indicatori definiti e deliberati in ambito regionale.

A livello dell'Osservatorio Nazionale Screening vengono effettuate con regolarità pubblicazioni multicentriche dei dati.

Il gruppo regionale costituito ad hoc, coordinato dal CPO Piemonte, che opera in collegamento con la Commissione Oncologica Regionale e il progetto di Rete su finanziamento regionale, ha proseguito lo studio di fattibilità sulla realizzazione di una rete di Breast Unit per la diagnosi e il trattamento del carcinoma della mammella in Piemonte.

Prosegue, su base regionale e con periodicità regolare, la valutazione dei casi intervallo.

E' in corso l'analisi dell'impatto del programma di Torino sulla mortalità per carcinoma della mammella.

E' stato prodotto il report di dati aggregati sullo screening piemontese che documenta inviti, test, richiami e diagnosi istologica delle lesioni mammarie, consentendo il calcolo dei principali indicatori e il confronto interdipartimentale (fonti dei dati CSI e SQTM); tale report viene annualmente distribuito ai coordinatori dei Dipartimenti di screening.

### Collaboratori

Sabina Pitarella, Nereo Segnan, Livia Giordano, Carlo Senore, Ettore Mancini, Alfonso Frigerio, Roberto Zanetti, Silvia Patriarca, Stefano Rosso, Giosuè Sessa, Mariano Tomatis, Maria Piera Mano, Viviana Vergini, Daniela Di Cuonzo, Giovannino Ciccone, Denise Casella, Aurora Di Leo, Paola Armaroli.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Europe Against Cancer contribuisce alla valutazione del programma pilota di Torino attraverso il parziale finanziamento della ricerca dei casi intervallo negli anni 1992-1998 e della costruzione del sistema di valutazione degli indicatori di qualità del trattamento (vedi scheda relativa).

A partire dal 2004 la Regione Piemonte ha finanziato il Centro di Riferimento Regionale per lo Screening Mammografico, presso il CPO Piemonte, e il Centro di Screening di Torino.

### **Pubblicazioni**

- Gallo F, Giubilato P, Larato C, et al. Introduction of a centralised system (Service) for collecting clinical data in cancer screening programmes in Piedmont (Northern Italy): a pre-post assessment of a hub&spoke model. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 243-50.
- Bucchi L, Frigerio A, Zorzi M, et al. Problems, solutions, and perspectives in the evaluation of interval cancers in Italian mammography screening programmes: a position paper from the Italian group for mammography screening (GISMa). *Epidemiol Prev* 2015; 39: 52-7.

## Monitoraggio di indicatori di qualità della diagnosi e del trattamento del carcinoma mammario

Responsabile del progetto Antonio Ponti

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Assicurare un trattamento adeguato ai casi di cancro della mammella identificati allo screening.
- Sperimentare un sistema di assicurazione di qualità basato sul monitoraggio degli indicatori di processo e validare per quanto possibile i medesimi.
- Valutare la qualità del trattamento rispetto a determinanti quali il volume di casi per chirurgo e istituzione, l'identificazione allo screening o clinica ecc. e in relazione allo stadio e agli indicatori prognostici.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Definizione degli indicatori (circa 40) sulla base di linee guida ed expert opinion.

Definizione operativa di ciascun indicatore e costruzione di un'applicazione informatica (SQTM) per l'inserimento dei dati e il calcolo automatico.

Monitoraggio su diverse casistiche; verifica della fattibilità e confronto dei risultati tra centri; selezione di un set di indicatori misurabili e rappresentativi di aspetti importanti di qualità.

Feedback, individuazione dei problemi in diversi centri, continuazione del monitoraggio e verifica dei cambiamenti.

Validazione rispetto a misure di esito (ad es. recidive, mortalità).

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Continua la raccolta dati per la survey GISMa coinvolgendo i centri di riferimento regionali per lo screening in numerose Regioni e la valutazione dell'attività dei programmi di screening e dei Centri di senologia ad essi collegati in occasione dei workshop annuali del programma piemontese di screening mammografico e, a livello nazionale, con le survey su diagnosi e trattamento delle lesioni screen-detected promosse dall'Osservatorio Nazionale Screening.

Prosegue la collaborazione con l'EUSOMA per la distribuzione del software SQTM attivo sul web, per la diffusione a livello nazionale ed europeo e per l'attività di accreditamento delle Breast Unit a livello europeo.

Due membri indicati dal CPO Piemonte fanno parte del comitato scientifico multidisciplinare EUSOMA (European Society of breast cancer specialists) con responsabilità scientifica di tracciati record, indicatori e procedure di analisi offerte da SQTM, contribuendo alla manutenzione evolutiva del software, indicando periodicamente aggiornamenti e modifiche da apportare al programma per mantenerlo al passo con i progressi della ricerca scientifica e clinica.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Maria Piera Mano, Mariano Tomatis, Carlo Senore, Sabina Pitarella, Denise Casella, Aurora Di Leo.

### **Risorse e finanziamento**

Il programma "Europa contro il Cancro" della Commissione Europea ha finanziato lo studio per il periodo febbraio 1999-febbraio 2004. Dal 2005 al 2008 esiste un cofinanziamento da parte della Commissione Europea (Public Health) entro il Network "Eunice". Il progetto si avvale inoltre di un cofinanziamento da parte dell'Osservatorio Nazionale per la Prevenzione dei Tumori Femminili.

L'EUSOMA finanzia il CPO Piemonte in quanto "data centre" per le attività di accreditamento delle Breast Unit.

Nel febbraio 2008 è stato finanziato dal Ministero della Salute un progetto multicentrico sul monitoraggio e la formazione entro le Unità specialistiche di senologia coordinato dal CPO Piemonte che coinvolge come centri collaboratori le Regioni Sicilia, Puglia e Friuli Venezia Giulia.

### **Pubblicazioni**

- Ponti A, Mano MP, Tomatis M, et al. Audit system on Quality of breast cancer diagnosis and Treatment (QT): results of quality indicators on screen-detected lesions in Italy, 2011-2012. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 40-7.
- Kiderlen M, Ponti A, Tomatis M, et al. Variations in compliance to quality indicators by age for 41,871 breast cancer patients across Europe: a European Society of Breast Cancer Specialists database analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1221-30.
- van Dam PA, Tomatis M, Marotti L, et al. The effect of EUSOMA certification on quality of breast cancer care. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1423-9. (IF 3.009)

## **Studio multicentrico controllato e randomizzato di valutazione di efficacia dello screening sigmoidoscopico nella prevenzione del carcinoma coloretale (SCORE)**

**Responsabile del progetto Carlo Senore**

**Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

- Valutare l'efficacia di un protocollo di screening sigmoidoscopico (sigmoidoscopia una sola volta nella vita tra 55 e 64 anni) per la prevenzione del cancro coloretale.
- Definire la durata dell'effetto protettivo e l'intervallo di età ottimale per l'offerta del test.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Trial randomizzato su un gruppo di volontari che avevano dichiarato la loro disponibilità a un invito allo screening con sigmoidoscopia. I volontari eleggibili sono stati randomizzati in proporzione 1:1 a screening con FS o al gruppo di controllo (nessun contatto).

Dimensioni previste: 19mila soggetti per ciascun gruppo; 13mila sigmoidoscopie effettuate, assumendo un'adesione variabile tra il 65 e il 70%.

Criteri di invio in colonscopia: riscontro di almeno un polipo di diametro > 5, o di almeno un polipo con componente villosa > 20% o displasia di alto grado, di diametro < 6, o di 3 adenomi tubulari con displasia di basso grado di diametro < 6 mm, o di un cancro.

Follow-up per incidenza e mortalità per tutti i soggetti reclutati nello studio, tramite record linkage con gli archivi dei registri tumori di popolazione e con i registri regionali di mortalità.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

E' stato completato il reclutamento nel 1998 ed è stato completato il follow-up di incidenza (al 31/12/2007) e mortalità (al 31/12/2008), condotto autonomamente in ciascun centro, secondo procedure concordate: il report sui risultati del follow-up (11 anni) è stato pubblicato a settembre 2011: si osserva una riduzione statisticamente significativa (18%) dell'incidenza di Cancro del Colonretto (CCR) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. La riduzione di mortalità non risulta ancora significativa (numero di casi inferiore all'atteso nel gruppo di controllo), anche se consistente con i risultati del trial inglese.

E' stata completata l'analisi dell'incidenza e mortalità (per tutte le cause e per CCR) nella coorte di persone contattate all'inizio dello studio nei centri di Genova e Torino che non avevano risposto al questionario. I risultati sono indicativi di una forte selezione della popolazione rispondente al questionario (basso rischio di morte per CCR rispetto alla popolazione generale).

E' stata avviata la raccolta dati per l'aggiornamento a 15 anni del follow-up di incidenza e mortalità.

In collaborazione con i gruppi norvegese e americano, è stata condotta una meta-analisi dei 3 trial con analisi per sottogruppi di età, sesso e sede tumorale, che ha mostrato un effetto protettivo statisticamente significativo, sia sul colon distale che su quello prossimale, per uomini e donne di età inferiore a 60 anni.

La raccolta dati per l'aggiornamento a 15 anni del follow-up di incidenza e mortalità è stata completata per tutti i centri con l'eccezione di 2 ATS lombarde (per problemi organizzativi e di interpretazione restrittiva della normativa sulla privacy). Non appena saranno disponibili i dati di queste ultime due aree verrà completata l'analisi e preparato il report per la pubblicazione.

Continua la collaborazione con gli altri gruppi: è stata sottomessa per la pubblicazione una analisi, basata sui dati dei 4 trial pubblicati, della stima del numero di adenomi da asportare per prevenire un cancro e del tempo medio di trasformazione di un adenoma in una lesione invasiva.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Paola Armaroli, Marco Calcagno, Alessandro Brondi (CPO); Carmen Visioli (ISPO); Orietta Giuliani (Registro Tumori Romagna); Luigina Bonelli (IST, Genova).

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Il follow-up e l'analisi dello studio sono condotti dal CPO Piemonte e dai singoli centri.

Finanziamento AIRC per la fase di reclutamento.

### **Pubblicazioni**

- Holme Ø, Schoen RE, Senore C, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ* 2017; 356: i6673. (IF 20.785)
- Senore C, Bonelli L, Sciallero S, et al. Assessing Generalizability of the Findings of Sigmoidoscopy Screening Trials: The Case of SCORE Trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107.
- Segnan N, Armaroli O, Bonelli L, et al. Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening: Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1-13.

## Confronto tra diverse politiche di screening per il cancro coloretale. Progetto dimostrativo a Torino e studio multicentrico italiano - SCORE2

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Stima della compliance e copertura raggiungibili con diverse modalità di screening; valutazione comparativa dell'accettabilità delle diverse strategie e dei determinanti e barriere all'adesione.
- Valutazione comparativa del tasso di identificazione diagnostica (primo passaggio e follow-up) e confronto dell'impatto delle diverse strategie su incidenza e mortalità per cancro coloretale (CCR).
- Stima dei costi delle diverse alternative:
  - misurare l'impatto sui pazienti esaminati delle diverse strategie in termini di interventi chirurgici, complicanze dei test endoscopici, ansia ecc.;
  - stimare il costo marginale per la diagnosi di un caso di cancro addizionale, prevedendo di offrire il test per la ricerca del sangue occulto fecale (periodicità biennale) ai soggetti con reperto sigmoidoscopico negativo.
- Definizione di indicatori di qualità del programma.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Studio randomizzato su 4 gruppi condotto su un campione della popolazione generale eleggibile per lo screening.

Raccolta dei seguenti dati.

- Questionari rivolti ai pazienti aderenti all'invito per raccogliere informazioni su vari aspetti della procedura di screening (dolore associato all'esecuzione del test, difficoltà a seguire le indicazioni, problemi in fase di preparazione, barriere logistiche, tempo richiesto per le diverse fasi della procedura).
- DR per: polipi, adenomi  $\geq 10$  mm, lesioni avanzate, adenomi cancerizzati, CCR in stadio A (Dukes) o più avanzato, suddivisi per sede; derivata dai dati raccolti routinariamente nell'archivio dei programmi di screening (il data base dello studio ha coperto i primi due passaggi di screening e successivamente tutti gli assistiti eleggibili sono stati inseriti nei programmi di popolazione).
- Incidenza di cancro nel corso del follow-up tramite record linkage con i registri tumori.
- Follow-up di mortalità tramite record linkage con i registri regionali di mortalità.
- Utilizzo di endoscopie al di fuori del protocollo e monitoraggio delle complicanze maggiori (sanguinamento o perforazione intestinale) tramite record linkage con gli archivi delle prestazioni ambulatoriali e delle SDO.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

L'attività è cominciata nell'ottobre 1999. Il reclutamento è stato completato in tutti i centri e include 45mila persone di età compresa tra 55 e 64 anni a Torino e 13mila negli altri centri.

Gli inviti ai round successivi al primo per le persone eleggibili per il programma FIT (assistiti randomizzati ai gruppi FT e soggetti con FS negativa randomizzati al gruppo FS+FOBT) sono assicurati in tutti i centri, nell'ambito dell'attività dei programmi di locali.

I soggetti ancora eleggibili per l'invito (precedenti esami negativi ed età inferiore a 70 anni) hanno a questo punto ricevuto 5 o 6 inviti a effettuare il FIT.

Sono in corso sia l'analisi degli indicatori di attività e di performance dei diversi protocolli di screening sia l'analisi dei dati di follow-up di incidenza e mortalità e l'analisi dell'impatto di test di screening ripetuti (numero di test e intervallo di screening) nei bracci FOBT.

E' stato completato il follow-up di mortalità e incidenza nei centri di Milano (al 31/12/2013), Verona (31/12/2014 per incidenza e 31/12/2015 per mortalità), Rimini (31/12/2014). Per Torino, Biella e Firenze i dati aggiornati a 10 anni sono attualmente disponibili.

Sono stati acquisiti i dati relativi al follow-up di incidenza e mortalità per Firenze, Biella e Torino. Nel 2018 è in programma l'analisi dei risultati del follow-up a 12 anni.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Marco Calcagno, Alessandro Brondi, Marco Silvani (CPO); Carmen Visioli (ISPO); Orietta Giuliani (Registro Tumori Romagna); Manuel Zorzi (Registro Tumori - Regione Veneto), Stefano Rosso (Registro Tumori Piemonte).

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Finanziamento AIRC per lo studio italiano.

### **Pubblicazioni**

Comunicazioni orali: ICSN (Oxford, 2010), DDW-AGA (Orlando, 2013).

- Senore C, Armaroli P, Silvani M, et al. Comparing Different Strategies for Colorectal Cancer Screening in Italy: Predictors of Patients' Participation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 188-98.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al; SCORE2 Working Group-Italy. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 347-57.

## Confronto di diverse metodiche di screening dei tumori coloretali. Valutazione della colonscopia come test di screening - SCORE<sub>3</sub>

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Stima comparativa della compliance e della copertura raggiungibili con la colonscopia rispetto a FIT e sigmoidoscopia.
- Valutazione dell'accettabilità delle diverse strategie in un contesto di screening e misura dell'impatto sui pazienti esaminati delle diverse strategie in termini di interventi chirurgici, complicanze dei test endoscopici, ansia ecc.
- Valutazione della performance dei test e valutazione comparativa del tasso di identificazione diagnostica (DR per lesioni prossimali; in particolare, rispetto ai gruppi allocati all'endoscopia, stima della proporzione di lesioni avanzate non individuabili adottando il protocollo FS).
- Confronto di incidenza e mortalità per le diverse modalità di screening.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Studio randomizzato su un campione di popolazione, uomini e donne di età compresa tra 55 e 64 anni. I soggetti sono stati randomizzati (1:1:1; 6000 persone per braccio) in 3 bracci (FIT biennale, sigmoidoscopia una sola volta nella vita; colonscopia una sola volta nella vita).

I protocolli di screening vengono confrontati in relazione a:

- rispondenza all'invito (a 6 mesi) e accettabilità dei test (proporzione di pazienti che riferiscono disturbi legati all'esame, immediati e tardivi; proporzione di pazienti che ricevono sedazione; effetti collaterali della preparazione e del test);
- tasso di identificazione diagnostica (DR) per tipologia di lesione e sede;
- incidenza cumulativa di tumori coloretali e adenomi nel braccio FIT rispetto ai bracci endoscopici;
- follow-up di incidenza e mortalità.

Il follow-up di incidenza e mortalità si basa su record linkage dell'archivio dello studio con i registri tumori e di mortalità di popolazione.

I dati relativi all'esito dei test di screening verranno derivati dagli archivi dei programmi regionali che hanno preso in carico i soggetti reclutati dopo il primo round.

E' in corso il follow-up di incidenza dei soggetti arruolati nello studio, nell'ambito del progetto di valutazione di impatto di queste strategie di screening: sono attualmente disponibili i dati per Torino e Biella così come quelli aggiornati al 2014 per Milano, Verona, Rimini.

Nel corso del 2018 è in programma l'analisi del follow-up a 10 anni.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono state completate le procedure di invito e sollecito per tutti i bracci in tutti i centri; sono stati completati i reinviti a 1 e 2 anni per i soggetti assegnati ai bracci FS e CT, non aderenti al primo invito. Questi soggetti sono stati inseriti nei programmi locali che utilizzano il FIT biennale (a un intervallo

variabile tra 5 e 8 anni dall'invito iniziale) e vengono reinvitati a cadenza biennale, per valutare l'impatto di un richiamo a distanza più lunga.

Tutti i soggetti ancora non rispondenti sono stati inseriti nel corso del 2008 nei programmi regionali, ricevendo un invito a effettuare il FIT.

In tutti i centri i soggetti randomizzati al braccio FIT sono stati inseriti nell'attività del programma di popolazione, ma viene mantenuta la possibilità di identificare i soggetti reclutati nello studio e la loro storia di screening viene trasferita nell'archivio dello studio per garantire la possibilità di una valutazione dei risultati.

Sono state completate le interviste a 30 giorni ai soggetti che hanno effettuato lo screening con FS o CT. Il lavoro che riporta i risultati del confronto tra sigmoidoscopia e colonscopia in termini di accettabilità ed effetti collaterali è stato pubblicato.

Sono stati acquisiti, dai centri che ancora non avevano aggiornato l'archivio dello studio (Rimini, Firenze, Biella e Verona), i dati aggiornati relativi al follow-up di incidenza e mortalità.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Marco Calcagno, Alessandro Brondi, Marco Silvani (CPO); Carmen Visioli (ISPO); Orietta Giuliani (Registro Tumori Romagna); Manuel Zorzi (Registro Tumori, Regione Veneto); Stefano Rosso (Registro Tumori Piemonte).

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Finanziamento Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori per lo studio italiano.

### **Pubblicazioni**

- Senore C, Ederle A, Fantin A et al. Acceptability and side effects of sigmoidoscopy and colonoscopy in a screening setting. *Journal Medical Screening* 2011; 18: 128-134.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132: 2304-12.

## Costruzione di un database di dati individuali per la valutazione dello screening mammografico in Europa - Progetto DWH nazionale di screening

Responsabile del progetto Antonio Ponti

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Agevolare l'applicazione delle "European Quality Assurance Guidelines in Mammography Screening" (III edizione, 2001), rendendo disponibile ai programmi di screening europei un tracciato di dati individuali standard e un'applicazione informatica in grado di calcolare gli indicatori europei per la valutazione dello screening.
- Effettuare una prima analisi collaborativa degli indicatori basata su dati individuali.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Definizione degli algoritmi e delle variabili necessari per il calcolo degli indicatori europei e di quelli della rete italiana - GISMa di programmi di screening.

Analisi sperimentale dei dati raccolti, nel rispetto della legge sulla tutela dei dati individuali, su un tracciato record comune da 7 programmi di screening europei.

Costruzione dell'applicativo informatico.

Feedback e discussione dei dati tra partecipanti e con esperti dell'EUREF (Gruppo europeo per la formazione e la certificazione dei programmi di screening).

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Nel 2008 è stato approvato il finanziamento pluriennale per la realizzazione del data warehouse (DWH) nazionale di screening dal Ministero della Salute tramite l'Osservatorio Nazionale Screening nell'ambito del Programma Integrato di Oncologia, costituito il gruppo di lavoro e realizzata la ricognizione sui sistemi informativi regionali di screening.

Nel 2009 è stato preparato il progetto tecnico, individuata la ditta incaricata di inserire il flusso informativo entro il Nuovo Sistema Informativo Sanitario del Ministero della Salute e individuate le Regioni impegnate nella sperimentazione. Nel 2011 sono proseguiti i lavori con le regioni partecipanti al progetto pilota.

Nel 2012 è stato costruito il prototipo del cruscotto del DWH ed è stato effettuato da parte delle regioni pilota il primo caricamento dei dati, con calcolo degli indicatori e relativo feedback.

Nel 2013 sono stati effettuati altri 4 upload dei dati, preparata la documentazione completa degli indicatori e costruita una piattaforma web per il calcolo e la verifica degli indicatori. Il materiale relativo al progetto è disponibile all'indirizzo <http://www.qtweb.it/dwhdoc/>

Nel 2014 si è provveduto all'analisi e alla realizzazione di tre data mart relativi ai tre screening per consentire il calcolo di un sottoinsieme di 30 indicatori, con relativa documentazione, consentendo lo sviluppo di un modulo di analisi degli indicatori di business collaudato nel 2015. Contestualmente è iniziata un'attività di allineamento degli scarichi regionali con un golden standard per fare in modo che i risultati ottenibili nel cruscotto NSIS rappresentino una fotografia fedele dello screening regionale.

Nel 2015 i risultati del progetto sono stati recepiti dal Ministero della Salute e nel luglio 2016 è stato approvato dalla Conferenza Stato Regioni il documento conclusivo, con le specifiche funzionali, inviato al Garante al fine di approvare il decreto istitutivo del flusso obbligatorio.

Si è in attesa dell'approvazione del decreto.

### **Collaboratori**

Marco Calcagno, Nereo Segnan, Ettore Mancini, Carlo Senore, Viviana Vergini, Mariano Tomatis, Livia Giordano, Guglielmo Ronco, Denise Casella, Sabina Pitarella.

### **Risorse e finanziamento**

Ministero della Salute tramite Osservatorio Nazionale Screening.

### **Pubblicazioni**

- Broeders M, Nystrom L, Ascunce N, et al. Epidemiological Guidelines for Quality Assurance in breast cancer screening. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. eds. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 4th Edition. European Commission, Europe Against Cancer Programme, Luxembourg, 2006.
- Ponti A, Segnan N, Zappa M. Il Data Warehouse dei programmi di screening oncologici: un progetto nazionale. In: Rosselli del Turco M, Zappa M, eds, Osservatorio Nazionale per la prevenzione dei tumori femminili. Sesto rapporto. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, 2006, pag. 113-114.
- Ponti A. European Benchmarking. Invited presentation at the 4th European Breast Cancer Conference (Hamburg 16-20 March 2004). Eur J Cancer 2004; 2: 56.
- Ponti A, Vergini V, Callegari T, et al. "European Screening Evaluation Database (SEED): potenziale utilizzo di un comune archivio di dati individuali per la valutazione dello screening mammografico a livello regionale e nazionale. In: Rosselli del Turco M, Zappa M, eds, Osservatorio Nazionale per la prevenzione dei tumori femminili. Terzo rapporto. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, 2004, Pag. 132-135.

## Interventi di prevenzione secondaria dei tumori della cervice uterina e della mammella nel cantone di Zenica-Doboj (Bosnia Erzegovina)

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento Epidemiologia Screening - CRPT- AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Ripresa della collaborazione con il cantone di Zenica-Doboj in seguito alla stipula dell'"Accordo di gemellaggio tra Città della Salute e della Scienza di Torino e l'ospedale cantonale di Zenica-Doboj (Bosnia Erzegovina), per la prosecuzione della cooperazione e collaborazione scientifica e tecnologica nell'area della prevenzione e degli interventi di diagnosi e cura, nell'ambito del protocollo di cooperazione e partenariato tra la Regione Piemonte e il cantone di Zenica-Doboj "(deliberazione 1107/2017 del 31/10/2017).
- Creazione di competenze specifiche locali nell'ambito della pianificazione, gestione e valutazione di interventi pubblici di prevenzione secondaria dei tumori.
- Rafforzamento degli aspetti di sensibilizzazione, comunicazione e informazione alla popolazione femminile in merito ai benefici derivanti da un comportamento preventivo.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Le attività previste per la realizzazione dell'intervento sono:

- chiarire la quantità e la tipologia di patologia oncologica che afferisce al servizio oncologico dell'Ospedale di Zenica;
- impostare protocolli di controllo della qualità sulla citologia cervico-vaginale di primo livello (formazione e aggiornamento);
- effettuare un'analisi approfondita sulle attuali modalità di funzionamento del programma di screening cervicale, identificandone le criticità organizzative e valutative;
- pianificare una strategia di ripresa dell'attività;
- valutare la possibilità di attuazione di un intervento di screening organizzato per i tumori della mammella a partire dallo studio di fattibilità effettuato dal locale Istituto di Sanità Pubblica;
- concordare un piano di formazione del personale addetto allo screening mammografico (tecnici di radiologia, radiologi, chirurghi, patologi);
- definire e implementare un sistema di raccolta dei dati e di monitoraggio delle attività di screening.

I risultati attesi possono essere così sintetizzati:

- creazione di un sistema in grado di lavorare in rete, in modo interdisciplinare e autonomo su un rilevante problema di salute, quale quello dei tumori del collo uterino e della mammella;
- formazione del personale sanitario coinvolto nel progetto in conformità con le più aggiornate e accreditate indicazioni scientifiche internazionali;
- sensibilizzazione ed educazione della popolazione target nei confronti di un rilevante problema di salute e la diffusione di un comportamento preventivo;
- costruzione di un canale di collaborazione e scambio tra la realtà italiana e quella bosniaca in campo oncologico con reciproco arricchimento culturale;
- riduzione delle forme pre-invasive e invasive del tumore del collo dell'utero e quelle invasive

della mammella nella popolazione target e conseguente miglioramento della qualità di vita della popolazione femminile;

- conseguente abbattimento dei costi legati al trattamento di forme tumorali più avanzate con riduzione della spesa sanitaria.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Dopo un periodo di stallo, dovuto a problemi di tipo organizzativo/gestionali, nel 2017 sono ripresi i contatti tra la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e le strutture sanitarie del Cantone di Zenica-Doboj al fine di ricostituire un gruppo di lavoro per la ripresa del programma di screening cervicale nel cantone e la pianificazione delle attività future relative anche allo screening mammografico.

### **Collaboratori**

Interni: Roberta Castagno, Lina Jaramillo.

Esterni: Mario Airoidi, Silvana Appiano, Sergio Arnaud, Oscar Bertetto, Gianpaolo Cirnigliaro, Libero Ciuffreda, Giulio Fornero, Francesca Giglioli, Stefano Guzzetti, Baudolino Mussa, Franca Ozzello, Mauro Papotti, Umberto Ricardi, Silvana Storto, Laura Viberti.

In collaborazione con RETE.ONG.

### **Pubblicazioni**

- Giordano L, Granero M, Appiano S, et al. A cooperation between Italy and Bosnia Herzegovina (BiH) to disseminate cervical cancer screening. Poster Session - Convegno UICC 2006, Washington.

## Impatto dello screening sull'incidenza e sulla mortalità per tumore della mammella

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Coordinamento SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Valutare l'effetto della storia di screening sull'incidenza e sulla mortalità per tumore della mammella. Lo screening mammografico è stato introdotto in Piemonte, e specificatamente nella città di Torino, nel 1992 attraverso una fase pilota (1992-1998), durante la quale è stato invitato un campione di donne di età 50-69 anni, dando priorità alle più anziane. Attualmente lo screening è offerto alle 50-69enni attraverso una lettera di invito, con un intervallo di 2 anni. Dal 2006 lo screening è offerto anche alle donne di 45-49 anni: le donne ricevono una lettera informativa quando compiono 45 anni. Se si presentano allo screening, sono invitate annualmente fino all'età di 49 anni. Sempre dal 2006 le donne di 70 anni possono continuare a essere sottoposte a screening ogni 2 anni fino all'età di 75 anni, se lo desiderano.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'effetto della storia di screening (numero di esami precedenti negativi o positivi, intervalli tra round, approfondimenti) sull'incidenza e sulla mortalità per tumore della mammella, aggiustando per differenti fattori di rischio.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Attraverso la realizzazione di un'unica base dati derivante dal linkage di database contenenti differenti informazioni (popolazione residente dalla base dati dell'Anagrafe del comune di Torino; dati di incidenza e mortalità causa specifica dalla base dati del Registro Tumori Torino; dati della storia di screening dalla base dati del CSI; dati sulla mortalità generale dalla base dati dell'ISTAT, dati relativi al trattamento delle lesioni dalla base dati SQTM) sarà possibile ricostruire la storia di screening di una coorte di donne di età compresa tra i 44 e i 74 anni e residenti nel comune di Torino nel periodo di osservazione (1992-2012). Outcome di interesse saranno l'incidenza di tumore della mammella e la mortalità causa specifica in relazione alla storia di screening, anche attraverso l'uso di modelli di rischio (ad es. modello di Gail).

Realizzazione di un database unico, derivante dal linkage dei diversi database entro maggio 2017.

Analisi preliminari per il controllo e la validazione della base dati, attraverso la stima di SIR e SMR stratificati per diverse storie di screening, entro l'autunno 2017.

Successivamente si procederà alla costruzione e validazione dei modelli di analisi multivariata e alla calibrazione dei modelli di rischio, e dunque alla pubblicazione e diffusione dei risultati

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Questo progetto rappresenta un'evoluzione dello studio per la valutazione dell'impatto sulla mortalità dei programmi di screening mammografico, per cui era già stato precedentemente attivato un gruppo di lavoro. Analisi e risultati preliminari dell'impatto dell'invito allo screening nel Programma

Prevenzione Serena a Torino, sulla mortalità generale e causa specifica erano stati presentati in occasione di due convegni del GISMA (2011, 2013).

Attualmente si sta procedendo all'aggiornamento dei dati e all'arricchimento della base dati con l'integrazione di informazioni più dettagliate, in modo da poter ricostruire più precisamente e correttamente su base individuale la storia di screening di ciascuna donna.

### **Collaboratori**

Elisabetta Petracci, Adele Caprioglio, Denise Casella, Viviana Vergini, Sabina Pitarella, Alessandro Brondi, Marco Calcagno, Irene Sobrato, Mariano Tomatis, Antonio Ponti, Alfonso Frigerio, Stefano Rosso, Livia Giordano, Nereo Segnan.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

Previste in itinere.

## **Prevenzione Serena. Integrazione anche nella prevenzione. La prevenzione dei tumori femminili nelle donne straniere in Piemonte**

**Responsabile del progetto** Livia Giordano

**Coordinamento** Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

- Esaminare la letteratura scientifica sulle minoranze etniche e gli screening oncologici, con particolare attenzione ad aspetti e strategie di comunicazione utilizzate con tali sottogruppi della popolazione.
- Analizzare le principali barriere alla partecipazione delle donne straniere ai programmi di screening, in particolare difficoltà linguistico-culturali, percezione della salute e della prevenzione, approccio e aspettative nei confronti dei servizi socio-sanitari.
- Definire possibili strategie e strumenti informativi per migliorare la conoscenza delle donne immigrate e aumentare la loro partecipazione ai programmi di screening.
- Creare e diffondere materiale informativo multilingue sugli screening dei tumori femminili di Prevenzione Serena.
- Creare una rete di sinergie con i servizi socio-sanitari che si occupano di immigrazione, i mediatori dei principali centri/associazioni interculturali del territorio, la Regione Piemonte e l'Osservatorio sull'immigrazione in Piemonte al fine di integrare i diversi percorsi sanitari e ottenere una riduzione delle disuguaglianze nell'accesso allo screening in questi soggetti a maggiore rischio.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

- Revisione della letteratura scientifica pubblicata sull'argomento con particolare attenzione agli aspetti e alle strategie di comunicazione utilizzate con la popolazione immigrata.
- Pianificazione di incontri con operatori dei programmi di screening, mediatori di associazioni e centri interculturali del territorio, professionisti dei servizi socio-sanitari che operano nel campo dell'immigrazione, rappresentanti della Regione Piemonte e dell'Osservatorio sull'immigrazione per studiare a fondo il fenomeno e creare una rete di sinergie e scambio di informazioni ed esperienze.
- Valutazione dei dati e definizione delle strategie di intervento per aumentare la partecipazione delle donne straniere residenti ai programmi di screening ed estendere lo screening cervicale alle donne Straniere Temporaneamente Presenti (STP) e ROM.
- Preparazione e distribuzione di materiale informativo multilingue sugli screening dei tumori femminili.
- Comparazione pre/post intervento della partecipazione della popolazione femminile immigrata ai programmi di screening cervicale e mammografico.
- Valutazione del gradimento delle iniziative e delle difficoltà riscontrate dalle donne.

Nel 2018 proseguiranno le attività di prelievo per lo screening cervicale presso i centri implementati all'interno del Sermig e dell'Associazione Camminare Insieme della città di Torino ed il monitoraggio e la valutazione degli outcomes in collaborazione con i responsabili e gli operatori dei centri.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

- Nel 2017, si è lavorato per rafforzare la rete di rapporti con associazioni e servizi territoriali che

si occupano di immigrazione e distribuire materiale informativo multilingue presso i servizi socio-sanitari/comunità territoriali.

- È proseguita l'effettuazione di Pap-test/test HPV alle donne STP e nomadi dei campi ROM, afferenti al SERMIG di Torino. I dati dimostrano una buona affluenza delle donne al centro. Le nazionalità prevalenti fra le donne sono quelle nigeriana (36%) e rumena (34%).
- È iniziata in modo proficuo anche un'attività di screening cervicale dedicata sempre alle donne STP e ROM presso il centro di prelievo allestito all'interno dell'Associazione di volontariato "Camminare Insieme". Le nazionalità prevalenti fra queste donne sono quelle rumena (22%), nigeriana (22%) e marocchina (21%).
- È in corso la valutazione degli outcomes e saranno previsti incontri periodici con i responsabili e gli operatori dei due centri per monitorare l'andamento delle attività.

### **Collaboratori**

Roberta Castagno, Adele Caprioglio, Federica Gallo, Francesca Garena, Marta Dotti, Lina Jaramillo.

Centri coinvolti:

- SERMIG - Arsenale della Pace, Torino;
- Osservatorio sull'immigrazione in Piemonte;
- Ufficio nomadi Città di Torino;
- Associazione Italiana Zingari Oggi (AIZO);
- Associazione Terra del fuoco;
- Associazione "Camminare Insieme".

### **Pubblicazioni**

Materiale informativo multilingue (<http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/prevenzionesperena>)

- Poster e/o presentazioni orali sulla tematica in occasione di workshop/seminari locali:

"Programma regionale di screening per il cervicocarcinoma Prevenzione Serena - Workshop 2014"

"Programma regionale di screening per il cervicocarcinoma Prevenzione Serena - Workshop 2016"

## Utilizzo della colonscopia virtuale come test di screening dei tumori colorettali. Confronto con la sigmoidoscopia

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento Studio multicentrico: coordinamento del progetto IRCC Candiolo - Im3D - CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Valutazione comparativa di un protocollo di screening che utilizza la colonscopia virtuale (CTC) rispetto al protocollo standard (sigmoidoscopia) in relazione a:

- tasso di partecipazione al primo invito, entro 6 mesi dalla data di invito;
- tasso di approfondimento diagnostico totale, ovvero la percentuale di soggetti che effettuano una colonscopia in seguito a risultato positivo del test primario;
- tasso di identificazione (DR) di lesioni avanzate e/o cancro;
- costi del programma;
- confronto delle performance diagnostiche di diversi paradigmi di lettura degli esami di CTC in programmi di screening;
- frequenza di eventi avversi;
- impatto del modello organizzativo di telediagnosi sui costi;
- riscontri extra-colici: frequenza, caratteristiche, impatto sui costi di implementazione programma di prevenzione per CCR.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Nello studio Proteus<sup>1</sup> le persone eleggibili per l'invito nel programma di screening con sigmoidoscopia (58 anni in Piemonte e 60 anni a Verona) sono state randomizzate a ricevere l'invito alla FS o alla CTC (dimensione programmata 1000 inviti per braccio per evidenziare come significativa una differenza assoluta del 5%); nello studio Proteus<sup>2</sup> le persone hanno ricevuto una lettera di invito a partecipare allo studio: coloro che hanno contattato il centro di screening dando il proprio consenso al reclutamento sono stati randomizzati (dimensione programmata 2500 esami per braccio, per evidenziare come significativa una differenza assoluta del 2% nella DR di lesioni avanzate) a screening con FS o CTC.

CTC - La preparazione all'esame prevede una dieta priva di scorie nei due giorni precedenti l'esame CTC, con assunzione di una bustina di Movicol per 3 volte al giorno e di due litri di acqua al giorno. Due ore prima dell'esecuzione dell'esame di CTC il paziente assume in ospedale 50 ml di Gastrografin diluito in un litro di acqua. Le immagini tomografiche sono state acquisite secondo un protocollo standard e inviate, utilizzando la rete telematica a larga banda, a una unità centralizzata, dove un radiologo dedicato ha refertato l'esame con modalità CAD assistita (CAD come "primo lettore"). Le persone con polipi > 6 mm sono state invitate a eseguire una colonscopia.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono stati completati: lo studio preliminare di valutazione dell'accuratezza della modalità di lettura con CAD (come primo o secondo lettore); lo studio preliminare di valutazione della performance del CAD in pazienti con preparazione intestinale ridotta e marcatura delle feci (reclutati 196 pazienti su un

totale di 200 previsti). Questi studi hanno mostrato come la modalità CAD primo lettore sia associata a un aumento della sensibilità per i polipi 6-9 mm e > 6 mm, mantenendo una specificità sovrapponibile alla lettura del radiologo.

E' stato completato il reclutamento dei soggetti sia nel trial Proteus<sub>1</sub> (valutazione della rispondenza) e che in Proteus<sub>2</sub> (confronto della DR).

E' stata anche completata la survey sugli aderenti e i non aderenti nei due bracci dello studio adesione.

La rispondenza all'invito a partecipare allo studio (Proteus<sub>2</sub>) è risultata inferiore all'atteso: ha raggiunto il 17% a fine 2011, dopo modifiche alla lettera di invito per renderla più chiara.

Non sono state osservate differenze significative nella DR di lesioni avanzate con FS (4.8%) o con CTC (5.1%). La partecipazione risultava più elevata (ma la differenza non raggiunge il livello della significatività statistica) con CTC (30.4%) rispetto alla FS (27.4%).

E' stato pubblicato il report sui fattori predittivi dell'adesione ed è stata completata l'analisi dei fattori che influenzano la DR dei polipi alla CTC.

E' stato presentato alla Regione Piemonte, per il finanziamento, sui fondi residui del trial, il progetto di estensione dello studio ai soggetti di 68 anni con precedente sigmoidoscopia negativa nello screening. Questi soggetti verranno randomizzati alla CTC o a 3 round di screening con FIT, per valutare il valore aggiunto dell'offerta addizionale di screening e acquisire dati comparativi di costo-efficacia per CTC e FIT in questa fascia di età.

### **Collaboratori**

Marco Silvani, Nereo Segnan (CPO); Loredana Correale (Im-3D); Daniele Regge (IRCCS – Candiolo); Cesare Hassan (Roma).

### **Risorse e finanziamento**

Fondi dell'Assessorato regionale all'innovazione tecnologica e della Im3D.

### **Pubblicazioni**

- Senore C, Correale L, Regge D, et al. Flexible Sigmoidoscopy and CT Colonography Screening: Patients' Experience with and Factors for Undergoing Screening-Insight from the Proteus Colon Trial. *Radiology* 2017 Oct 17;170228. doi: 10.1148/radiol.2017170228. [Epub ahead of print]
- Regge D, Iussich G, Segnan N, et al. Comparing CT colonography and flexible sigmoidoscopy: a randomised trial within a population-based screening programme. *Gut*. 2016 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Regge D, Iussich G, Senore C, et al. Population screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy or CT colonography: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials* 2014; 15: 97. doi: 10.1186/1745-6215-15-97.
- Iussich G, Correale L, Senore C, et al. Computer-aided detection for computed tomographic colonography screening: a prospective comparison of a double-reading paradigm with first-reader computer-aided detection against second-reader computer-aided detection. *Invest Radiol* 2014; 49: 173-82.
- Iussich G, Correale L, Senore C, et al. CT colonography: preliminary assessment of a double-read paradigm that uses computer-aided detection as the first reader. *Radiology* 2013; 268:743-51.

## Service per la valutazione di processo e di impatto dei programmi regionali di screening mammografico, cervicale e del colon-retto

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Scopo del progetto è di creare un servizio (Service) che operi a livello regionale e svolga una funzione di supporto agli operatori dei Dipartimenti di screening piemontesi (mammografico, cervicale e del colon-retto) nel processo di monitoraggio e raccolta dei dati necessari per valutare la qualità e l'impatto del processo di screening.

Il Service ha inoltre lo scopo di promuovere l'interazione con e tra le Unità Valutative e Organizzative dello Screening (UVOS) di ciascun Dipartimento e di fornire supporto metodologico e organizzativo per l'ottimizzazione della raccolta dei dati clinici dei casi identificati allo screening e dei cancro intervallo.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il processo di raccolta dei dati per la valutazione dello screening è un'attività che si svolge regolarmente attraverso il Service per i tre programmi regionali (mammografico, cervicale e del colon-retto).

Per lo screening mammografico il Service è attivo dal 2009 e rappresenta un supporto nella ricerca delle cartelle cliniche da cui vengono estrapolati i dati necessari per la valutazione.

Il Service svolge le seguenti funzioni:

- linkage tra Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative a casi di tumore alla mammella identificati allo screening (codici ICD-9-CM.13) e i casi registrati sulla Scheda computerizzata per il controllo della qualità del trattamento del carcinoma mammario (SQTM);
- reperimento delle cartelle cliniche delle donne screenate nel Dipartimento di residenza, ma trattate in un altro Dipartimento o fuori regione. Inoltre, il Service raccoglie i dati per la ricerca dei casi intervallo.

Per lo screening del cervicocarcinoma il Service è attivo dal 2013. Il Service ha reso disponibile, all'interno dell'applicativo di gestione dello screening, una sezione dedicata agli approfondimenti diagnostici, ove registrare i dati dei trattamenti terapeutici (escissione con strumenti a radiofrequenze, conizzazione a lama fredda, conizzazione laser, isterectomia).

Dal 2015 il Service ha anche effettuato la ricerca delle cartelle cliniche relative allo screening coloretale.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Le attività del Service sono a regime e si susseguono in modo continuativo. Pertanto nel 2017 è proseguita l'attività di ricerca e di registrazione dei dati clinici per i casi identificati allo screening, per lo screening mammografico (cartelle cliniche) e per quello coloretale. È anche proseguita la raccolta dei dati per la ricerca dei casi intervallo. Per lo screening cervicale è proseguita la registrazione dei referti istologici a livello regionale.

È continuato l'aggiornamento degli operatori di tutti i Dipartimenti di screening coinvolti nel progetto attraverso contatti capillari e incontri formativi.

### **Collaboratori**

Federica Gallo, Nereo Segnan, Alfonso Frigerio, Marco Calcagno, Viviana Vergini, Pamela Giubilato, Antonio Ponti, Cristina Larato, Denise Casella, Adele Caprioglio, Mariano Tomatis, Aurora Di Leo, Guglielmo Ronco, Carlo Signore.

### **Risorse e finanziamento**

CCM Ministero della Salute - Centro per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie.

### **Pubblicazioni**

- Gallo F, Giubilato P, Larato C, et al; Gruppo di lavoro Service. Introduction of a centralised system (Service) for collecting clinical data in cancer screening programmes in Piedmont (Northern Italy): a pre-post assessment of a hub&spoke model. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 243-50. Italian.
- Poster Convegno Nazionale GISMa (Salerno, 26-27 giugno 2014).
- Poster Convegno Nazionale GISCi (Firenze, 12-13 giugno 2014).

## **Progetto Proteus Donna. Lettura a distanza delle mammografie digitali e studio sperimentale randomizzato sull'utilizzo della tomosintesi (DBT) per lo screening del tumore della mammella**

**Responsabile del progetto Alfonso Frigerio**

**Coordinamento CPO Piemonte**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Con la DGR n. 15-2631 del 26.09.2011 è stato approvato lo schema di convenzione con relativi allegati tra la Regione Piemonte, l'Università degli Studi di Torino, l'AOU San Giovanni Battista di Torino, il CSI Piemonte, la Im3D Clinic Screening Center Scarl (Im3D Clinic) e la Fondazione Edo ed Elvo Tempia, per l'attuazione del progetto denominato "Proteus Donna" e "Sperimentazione di screening DBT", nell'ambito del programma regionale di screening dei tumori femminili "Prevenzione Serena". La convenzione e i relativi allegati sono stati siglati dalle parti in data 19.01.2012.

La convenzione prevede l'attivazione di un progetto di screening del cancro della mammella, effettuato con mammografia digitale e gestione informatizzata del flusso di prevenzione nei Dipartimenti Interaziendali di Prevenzione Secondaria dei Tumori di Asti, Biella-Vercelli e Torino.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Le modalità specifiche di attuazione del progetto, in ciascun Dipartimento partecipante allo stesso, sono definite da singole convenzioni tra Im3D Clinic e le Aziende Sanitarie Locali (ASL) afferenti ai Dipartimenti stessi, il cui schema di convenzione deve essere approvato con determinazione dirigenziale del settore competente della Direzione Sanità e che disciplini, in particolare, i seguenti ambiti:

- comodato d'uso gratuito dell'infrastruttura tecnologica composta da: mammografo di tomosintesi, scanner per i precedenti (pellicole), workstation di refertazione, workstation per la spedizione degli esami su larga banda;
- rimborsi per l'accoglienza (alle ASL);
- compensi dei tecnici di radiologia;
- compensi dei lettori;
- compensi inerenti allo studio clinico DTS (letture aggiuntive, attività di consulenza inerenti alla definizione dello studio clinico);
- attività UVOS inerente alla sperimentazione della tomosintesi (DBT) come test di screening.

Per l'anno 2017 è stato programmato il proseguimento della randomizzazione presso le sedi sopracitate. Il reclutamento è terminato nel 2017.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

I comitati scientifici e di progetto si sono riuniti periodicamente per approvare il protocollo del trial randomizzato sulla DBT.

Nel mese di dicembre 2014 è stata randomizzata la prima donna presso il centro di screening di

Torino, presso la Struttura Semplice di Coordinamento a Valenza Dipartimentale (SSCVD) Senologia di Screening (CRR) di cui è responsabile Alfonso Frigerio.

Il 31 dicembre 2017 è terminato il reclutamento. Le donne reclutate nello studio in dodici centri di screening (CRR, Sant'Anna di Torino, ASL Biella, Vercelli, Domodossola, Verbania, Carmagnola, Chieri, Moncalieri, Maggiore di Novara, Galliate, Borgomanero, Arona) sono state 30.445 nel braccio d'intervento e 42.569 nel braccio di controllo. E' stata avviata l'analisi dei dati.

### **Collaboratori**

Collaboratori interni: Piera Vicari, Carlo Senore, Nereo Segnan, Antonio Ponti, Livia Giordano, Luisella Milanese, Adriana Aiello, Franca Artuso, Aurora Di Leo, Federica Gallo, Simona Feira, Francesca Garena, Sabina Pitarella, Livia Giordano.

Collaboratori esterni: Anna Sapino, Isabella Castellano, Vincenzo Marra, Loredana Correale, Lia Morra, Paolo Falco.

### **Risorse e finanziamento**

Im3D Clinic.

### **Pubblicazioni**

Report intermedi e finali di progetto.

## Lo screening dei tumori e la diagnosi precoce nei Paesi del Mediterraneo

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

L'obiettivo generale del progetto consiste nella realizzazione, implementazione e mantenimento di una rete di comunicazione tra rappresentanti nazionali dei Paesi del Mediterraneo (Marocco, Algeria, Tunisia, Egitto, Israele, Territori Palestinesi, Libano, Giordania, Turchia, Albania, Kosovo, Montenegro, Serbia, Croazia, Bosnia Erzegovina).

Ulteriori obiettivi:

- costruzione e mantenimento della rete in collaborazione con organismi nazionali e internazionali attivi nel campo della programmazione e della gestione di programmi di screening oncologico;
- raccolta di dati relativi alla programmazione e/o implementazione di programmi di screening all'interno dei Paesi partecipanti al progetto;
- preparazione e realizzazione di workshop annuali di discussione dei principali aspetti della prevenzione secondaria dei tumori coerentemente con le caratteristiche peculiari di ciascun Paese;
- realizzazione e gestione di un sito internet dedicato;
- pianificazione di specifici progetti di collaborazione bilaterale con alcuni dei Paesi aderenti al progetto;
- attività di fundraising.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il gruppo di coordinamento del progetto ha individuato gli istituti e gli organismi nazionali e internazionali con cui stabilire delle forme di collaborazione come per esempio l'Istitut du Cancer di Parigi, l'Istituto Catalano di Oncologia, il WHO e l'Ospedale universitario della Charité di Berlino.

Allo stesso tempo si è lavorato nella direzione di identificare nei vari Paesi dell'area interessata dei referenti locali e nella verifica del loro riconoscimento istituzionale da parte delle autorità locali (Ministeri della Salute).

Una volta individuati possibili partner e rappresentanti locali si è lavorato nell'organizzazione di incontri periodici e di survey che consentissero di mantenere aggiornate le informazioni relative all'andamento delle attività di diagnosi precoce e di screening nei vari Paesi.

Le informazioni raccolte sono state sistematizzate e pubblicate sul sito internet del progetto (<http://euromedcncr.cpo.it>).

Sono infine state organizzate delle attività di fundraising per consentire al progetto di proseguire e di svilupparsi ulteriormente.

Prosegue, inoltre, l'attività di fundraising.

Per il 2018 è previsto lo sviluppo dell'attività di networking attraverso l'aggiornamento del sito, il mantenimento dei contatti con i paesi partecipanti e l'organizzazione di un workshop, in sede da definirsi. Continuerà infine l'attività di fundraising.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Nel 2017 è proseguita l'attività di networking con i Paesi partecipanti al progetto nella quale sono stati coinvolti alcuni Paesi dell'Asia centrale (Kazakhstan, Uzbekistan, Azerbaijan, Bielorussia e Moldavia) che hanno preso parte al workshop organizzato a Torino tra il 12 e il 14 dicembre 2016.

Nell'ambito delle attività di networking si sono inoltre sviluppate fortemente le relazioni con due istituzioni.

- Il Centre for Global Health del National Cancer Institute statunitense (WHO Collaborating Centre for Global Cancer Control), con cui è stato firmato un Memorandum of Understanding per ratificare le attività di collaborazione già in atto tra i due centri. Con questo centro si sta attualmente lavorando all'organizzazione dell'Eurasian Cancer Screening Conference che si terrà a Minsk il 17 e 18 Maggio 2018.
- L'Ospedale Charité – Universitätsmedizin di Berlino e il Pan-Arabian Research Society of Gynecological Oncology (PARSGO) con i quali si sta lavorando all'organizzazione del prossimo workshop del network EUROMED che si terrà a Marrakech il 5 aprile 2018.

### **Collaboratori**

Collaboratori interni: Nereo Segnan, Livia Giordano, Guglielmo Ronco, Roberta Castagno, Piera Vicari.

Collaboratori a contratto (CPO Piemonte): Luigi Bisanti, Marta Dotti, Lina Jaramillo.

### **Risorse e finanziamento**

INCa; WHO Regional Office for Europe.

Altri Centri coinvolti:

- Ministero della Salute - Roma;
- WHO Headquarters - Genève;
- WHO Regional Office for Europe - Copenhagen;
- WHO Regional Office for Eastern Mediterranean - El Cairo;
- Institut National du Canc.

### **Pubblicazioni**

Report intermedi e finale del progetto e articolo correlato.

I risultati del progetto sono stati presentati attraverso due poster in occasione del meeting dell'International Cancer Screening Network (ICSN) (Rotterdam, giugno 2015) e al World Cancer Congress (Parigi, novembre 2016).

Sono stati inviati due abstract al meeting biennale ICSN (Bethesda, giugno 2017).

Sul sito internet <http://euromedcancer.cpo.it> è scaricabile il primo rapporto del progetto con un'analisi dei dati sulle attività di screening presenti nei Paesi partecipanti al progetto.

## Valore predittivo di criteri combinati per la personalizzazione dello screening mammografico e nuove opportunità offerte da marcatori molecolari circolanti (Studio Andromeda)

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

La mammografia è attualmente considerato l'esame di riferimento nello screening e in Piemonte è offerta alle donne 45-69enni.

Attualmente si sta sviluppando un'area di ricerca basata sulla valutazione della presenza o assenza di alcuni biomarcatori (microRNA e SNPs) - rilevabili tramite un semplice prelievo di sangue - coinvolti nell'insorgenza di neoplasie.

Lo studio ha due obiettivi principali:

- stratificazione delle donne in gruppi di rischio (basso/medio/alto) al fine di massimizzare l'impatto dello screening in donne ad alto rischio e il rapporto costi-benefici; la stratificazione verrà fatta considerando diversi criteri di valutazione del rischio, attraverso un modello predittivo validato nella popolazione italiana, la densità mammografica e la valutazione degli stili di vita;
- valutazione del valore predittivo, sensibilità e specificità di circa 20 microRNA non codificanti e della loro associazione con le caratteristiche della donna (età, fattori di rischio, stili di vita) del tumore e la presenza di 18 polimorfismi (SNPs) associati al tumore al seno.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Lo studio condotto nell'ambito dello screening mammografico a Torino, Biella e Vercelli si articola in due fasi.

La prima in cui per una coorte di donne sono raccolte, al momento dell'arruolamento, le caratteristiche che individuano gruppi di soggetti con un diverso livello di rischio. In particolare, vengono raccolte informazioni sul rischio di tumore al seno (storia riproduttiva e familiarità), la densità mammaria, i parametri antropometrici (indice di massa corporea e circonferenza vita) e le informazioni sugli stili di vita (abitudini alimentari e livello di attività fisica, rilevate tramite un apposito questionario).

Alle donne partecipanti viene anche richiesto di sottoporsi a un prelievo ematologico, per raccogliere e crioconservare siero, plasma e linfociti (da cui poi estrarre microRNA e SNPs). La storia di screening di queste donne sarà monitorata per un periodo di 3 anni.

Nella seconda fase, su un campione caso-controllo di 234 casi e 701 controlli (rapporto 1:3) innestato in tale coorte, verranno eseguite le analisi molecolari per la valutazione dei biomarcatori e dei polimorfismi noti per essere associati al rischio di tumore al seno.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

L'arruolamento è iniziato nel programma di screening di Torino a luglio 2015 e nel programma di Biella e Vercelli a maggio 2016 e terminerà in entrambi i centri a fine marzo 2018.

Tra le 32.895 donne che hanno aderito allo screening 21.840 (66%) hanno accettato di partecipare

allo studio (25.983 a Torino e 6957 a Biella). Per tutte queste donne sono state registrate la densità mammaria, la storia riproduttiva e la familiarità. Inoltre, 13.897 donne (64%) hanno dato la disponibilità a compilare il questionario sugli stili di vita; la registrazione informatica di tali questionari è in corso. Infine, 10.656 donne hanno effettuato il prelievo ematico e i relativi campioni biologici sono stati congelati.

Nel programma di Biella-Vercelli, tra 4.120 donne che hanno aderito allo screening 2.771 (67%) hanno accettato di partecipare allo studio. La registrazione dei dati sugli stili di vita, le misurazioni antropometriche e i prelievi ematici sono in corso.

L'arruolamento è attualmente in corso in entrambi i centri di screening, così come le procedure di acquisizione dei campioni biologici. Inoltre, si stanno definendo le procedure per effettuare le analisi molecolari.

### **Collaboratori**

Collaboratori interni: Federica Gallo, Francesca Garena, Roberta Castagno, Simona Feira, Andrea Ortale, Pamela Giubilato, Sabina Pitarella, Viviana Vergini, Nereo Segnan.

Collaboratori esterni: Elisabetta Petracci, Andrea Pezzana, Elisabetta Favettini, Giovanna Chiorino, Pietro Presti, Fiorella Germinetti, Caterina Anatrone, Francesca Saba, Marcella Beraudi, Stefania Pelosin.

### **Risorse e finanziamento**

Finanziamento: Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC).

Centri coinvolti: CPO Piemonte, Fondazione Edo ed Elvo Tempia, Centro di riferimento per lo screening di Biella.

### **Pubblicazioni**

Report specifici e pubblicazioni scientifiche sono attesi alla fine del progetto.

- Giordano L, Gallo F, Petracci E, et al. The ANDROMEDA prospective cohort study: predictive value of combined criteria to tailor breast cancer screening and new opportunities from circulating markers. Study protocol. *BMC Cancer* 2017; 17: 785.
- Gallo F, Mano MP, Segnan N, Giordano L. Waist-to-Height Ratio e Body Mass Index a confronto: quale indice identifica meglio il sovrappeso/obesità? Poster presentato al Convegno Nazionale GISMa 2016, Finalborgo (SV) 19-20 maggio 2016.
- Giordano L, Petracci E, Gallo F, et al. Screening personalizzato rispetto al rischio individuale di tumore alla mammella. Protocollo dello Studio Andromeda. Poster presentato al Convegno Nazionale GISMa 2014, Reggio Emilia 7-8 maggio 2015.
- Giordano L, Segnan N, Mano MP, Gallo F, Bellisario C, Signore C. Esperienze di integrazione tra screening dei tumori e prevenzione primaria: una rassegna. *Epid Prev* 2015; 39: 360-365.

## Valutazione dell'accuratezza della videocapsula del colon (PillCam Colon2) in un contesto di screening. Studio prospettico italiano

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Valutare sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e positivo della videocapsula di II generazione (PillCam Colon2) confrontata con la colonscopia tradizionale, per le diagnosi di adenoma avanzato e cancro del colon-retto, in un gruppo di soggetti con test del sangue occulto fecale (FIT) positivo.

Questi parametri sono valutati per paziente, utilizzando 2 diversi cut-off per l'invio in colonscopia; almeno 1 lesione  $\geq 6$  mm, o almeno 1 lesione  $\geq 10$  mm.

Ulteriori obiettivi:

- valutare l'accuratezza della metodica per sede delle lesioni;
- valutare la fattibilità di un approccio che preveda la lettura del video in modalità rapida (QUICK view - compressione 20%) nell'intervallo tra l'espulsione della capsula e l'avvio della colonscopia;
- valutare l'accuratezza della modalità di lettura QUICK view (confrontata con la lettura del filmato completo) e di una strategia di lettura che preveda l'interruzione dell'analisi dei filmati nel momento in cui venga identificata una lesione per cui si ponga l'indicazione alla colonscopia.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La capsula (Given® Diagnostic System), che deve essere inghiottita dal paziente, dispone di due telecamere ciascuna con angolo di visione di  $172^\circ$  e regola la frequenza di registrazione delle immagini in funzione della peristalsi.

L'esame viene eseguito in ospedale dove i soggetti sono monitorati dopo l'ingestione della capsula. La lettura degli esami viene effettuata in ciascun centro da gastroenterologi esperti, che hanno seguito uno specifico programma di formazione.

La colonscopia viene eseguita nella stessa giornata, a meno che il paziente non richieda di poterla effettuare il mattino successivo.

La popolazione bersaglio è costituita da persone di età compresa tra 50 e 69 anni inviate in colonscopia a seguito di un risultato positivo al FIT di screening, che non presentino controindicazioni all'ingestione della videocapsula.

Assumendo un valore predittivo positivo del FIT pari al 33% per neoplasia avanzata (8% cancro e 25% adenoma avanzati) e utilizzando come gold standard l'esito della colonscopia con una dimensione dello studio pari a 400 soggetti, è possibile stimare la sensibilità della CCE per lesioni avanzate con IC +7%.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il reclutamento è stato attivato nei centri di Roma, Torino e Como; nel 2016 si è aggiunto allo studio il centro di Las Palmas (Spagna).

Sono stati reclutati a fine 2016, 193 pazienti che hanno eseguito sia la colon-capsula che la colonscopia tradizionale. In considerazione delle difficoltà incontrate nel reclutamento, determinate dalla bassa adesione dei soggetti potenzialmente eleggibili (l'effettuazione di due procedure che richiedono una preparazione intestinale più impegnativa di quella prevista per la colonscopia) e dall'impatto organizzativo dello studio (necessità di prevedere l'esecuzione di colonscopie anche nel tardo pomeriggio) lo steering committee dello studio ha programmato di condurre una interim analysis dopo aver completato il reclutamento dei primi 200 pazienti, per valutare sulla base dei risultati, l'opportunità di proseguire lo studio.

Ad aprile 2017 erano stati reclutati 223 pazienti e, in base al piano di analisi concordato con lo steering committee, è stata condotta una prima analisi. Su 203 pazienti che hanno effettuato i due esami (24 persone hanno rifiutato di ingerire la capsula dopo aver fissato l'appuntamento), la videocapsula è stata espulsa in 179 (88.2%) casi; la preparazione intestinale è stata giudicata adeguata nell'83.3% dei casi (88.5% dei casi in cui il dato è segnalato). Utilizzando come criterio di positività per l'invio in colonscopia il riscontro di almeno un polipo > 5 mm all'esame con videocapsula, la sensibilità della metodica per lesioni avanzate (adenoma avanzato o cancro) è dell'89.7% con una specificità del 65.3% e un PPV pari a 55,3%.

Sulla base dell'analisi dei risultati raggiunti e considerando le difficoltà incontrate nel reclutamento, si ritiene di non procedere con l'arruolamento di nuovi pazienti. E' stata invece programmata la valutazione di modalità di lettura innovative, che permetterebbero una sostanziale riduzione dei tempi diagnostici, rendendo praticabile un possibile utilizzo della metodica come test di triage o di screening.

Protocollo e stato di avanzamento al 31/12/2017 sono reperibili sul sito EPICLIN.

I risultati preliminari sono stati presentati in occasione di seminari di lavoro di gruppi europei di studio su questa metodica endoscopica.

### **Collaboratori**

Marco Pennazio, Arrigo Arrigoni, Tiziano Bonatti, Nereo Segnan (Torino); Cesare Hassan (Roma).

### **Risorse e finanziamento**

A cura del CPO Piemonte, randomizzazione e gestione dell'archivio dello studio (su piattaforma EPICLIN) e analisi.

Fornitura capsule e training da parte di Given.

### **Pubblicazioni**

Previste a fine progetto.

## Coordinamento attività di screening oncologico Programma 5 (ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU "Maggiore della Carità" di Novara)

Responsabile del progetto Corrado Magnani

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Coordinamento delle attività di screening.

Partecipazione a progetti di ricerca e a programmi di sviluppo dell'attività.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il progetto è in corso dal 2005.

Ad oggi si sono svolte le seguenti attività:

- implementazione dello screening per i tumori del colon-retto con FS e FOBT;
- partecipazione allo studio Proteus;
- implementazione triage con HPV per lo screening dei tumori della cervice;
- implementazione del programma di screening dei tumori della cervice con test HPV primario;
- sviluppo della partecipazione a Proteus Donna (attività in corso);
- miglioramento dei risultati di copertura da inviti, adesione e copertura da esami per tutte le linee di screening;
- studi informativi sui determinanti della partecipazione della popolazione bersaglio.

### Collaboratori

Piero Bestagini (ASL NO), Marina Padoan, Daniela Ferrante, Tiziana Cena, Sara Tunesi, Lucia Miglio.

### Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### Pubblicazioni

- Senore C, Ederle A, DePretis G, et al. Invitation strategies for colorectal cancer screening programmes: The impact of an advance notification letter. *Prev Med* 2015; 73: 106-11.
- Padoan M, Ferrante D, Pretti G, Magnani C. Study of socio-economic characteristics, diagnosis and outcome of women participating or not participating in mammogram screening. *Ann Ig* 2014; 26: 518-26.
- Magnani C, Gillio Tos A, De Marco L, et al. Risultati e valutazione economica del triage con ricerca dell'HPV ad alto rischio nello screening dei tumori cervicali. Uno studio pilota in Piemonte. *Epidemiol Prev* 2012; 36: 88-94.



## Tailored breast screening (TBS) in donne di 45-49 anni: uno studio randomizzato di popolazione e di non-inferiorità

Responsabile del progetto Livia Giordano

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il progetto persegue i seguenti obiettivi:

- valutare la possibilità di utilizzare la densità mammografica per identificare donne a diverso rischio di sviluppare un cancro intervallo della mammella (intermedio/alto rischio vs basso rischio) e valutare l'impatto di una strategia di intervallo di screening differenziato negli screening successivi rispetto a una politica di screening effettuato con periodicità annuale per tutte le donne;
- contenimento dei possibili effetti collaterali negativi dell'intervento di screening attraverso la riduzione del numero dei test offerti nell'arco dei sei anni (45-50) cioè fino all'inserimento della donna - al suo 50° anno di età - nel percorso di usual care dello screening mammografico.

Lo studio valuterà con periodicità annuale l'adesione al protocollo, i tassi di contaminazione, i tassi di cancro diagnosticati allo screening, i tassi di cancro intervallo, quelli in donne sottoposte a screening con le relative caratteristiche biologiche e patologiche.

Saranno raccolte informazioni sui principali effetti negativi e, in particolare, il tasso di falsi positivi, con o senza procedure invasive, comparati tra i due gruppi in studio (intention to treat) e nella comparazione tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2) e l'eccesso di incidenza tra i due gruppi in studio e nella comparazione tra le donne a seno chiaro e a seno denso.

La valutazione ad interim dello studio sarà fatta a 3 anni medi di follow-up e la valutazione degli outcome finali a 6 anni medi dall'inizio, dopo il completamento del ciclo di screening previsto a 50 anni di età per tutte le donne arruolate.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Le procedure di invito delle donne selezionate sono quelle in uso nell'ambito di screening mammografico di popolazione in Italia, comprensive del richiamo al secondo invito.

Le donne riceveranno una lettera d'invito ad hoc nella quale è descritto brevemente il razionale dello studio e il contenuto del consenso informato da firmare. Sarà segnalato l'indirizzo di un sito web con il materiale informativo cui la donna potrà accedere attraverso il proprio numero identificativo, già disponibile nella lettera di invito.

Lo studio prevede la randomizzazione delle donne in due gruppi, rispettivamente di Annual Screening Group e Tailored Screening Group.

L'attribuzione ai gruppi sarà nascosta e non accessibile alla donna e agli operatori fino alla conclusione dell'episodio di screening. La frequenza prevista sarà comunque comunicata con la lettera di risposta conclusiva dell'episodio di screening.

La durata prevista per l'arruolamento è 3 anni. Sulla base delle valutazioni intermedie e a tre anni, lo studio continuerà per un totale di 6 anni.

I risultati principali dello studio sono:

- incidenza cumulativa di tumori d'intervallo comparati tra i due gruppi in studio e tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2) dei due bracci a fini di valutazione di non inferiorità;
- incidenza cumulativa di tumori avanzati (T2+ e/o nodi positivi) comparati tra i due gruppi in studio e comparazione tra le donne a seno chiaro (BI-RADS 1 e 2) dei due bracci a fini di valutazione di non inferiorità.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

E' terminato il periodo di arruolamento. Prosegue il regolare invito annuale delle donne del gruppo di controllo e gli inviti con la frequenza corretta (come da protocollo) per le donne del gruppo di intervento.

Quindi, sono state invitate le donne che l'anno precedente non avevano eseguito l'esame mammografico avendo un seno chiaro (regolare follow-up).

### **Collaboratori**

Collaboratori interni: Nereo Segnan, Antonio Ponti, Alfonso Frigerio, Luisella Milanesio, Adriana Aiello, Franca Artuso, Aurora Di Leo, Antonella Lombardo, Denise Casella, Sabina Pitarella, Francesca Garena, Simona Feira.

### **Risorse e finanziamento**

Ministero della Salute, a seguito dell'emanazione del bando di Ricerca Finalizzata 2009.

### **Pubblicazioni**

Saranno realizzati report intermedi e finali di progetto.

## Valutazione dell'accuratezza della colonscopia con tecnologia Full Spectrum (FUSE) in un contesto di screening. Studio prospettico italiano

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo primario: valutare il tasso di identificazione di adenomi avanzati e molteplicità di adenomi (>3) della colonscopia con tecnologia Full Spectrum (FUSE) confrontata con la colonscopia tradizionale (SF) in un gruppo di soggetti con test del sangue occulto fecale (FIT) positivo, nell'ambito di 7 programmi di screening di popolazione italiani. Questi parametri verranno valutati per paziente.

Ulteriori obiettivi:

- comparare il tasso di identificazione di adenomi e polipi, di lesioni non-polipoidi e di lesioni serrate tra le due tecniche;
- comparare la dimensione di lesioni multiple identificate dalle due tecniche;
- comparare il tasso di identificazione di neoplasia secondo la sede: distale o prossimale;
- differenziare le raccomandazioni di sorveglianza post-polipectomia tra i due bracci;
- comparare tempo di intubazione del ceco;
- comparare tempo di uscita;
- valutare curva di apprendimento degli operatori;
- valutare l'esperienza del paziente.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La piattaforma FUSE™ (EndoChoice, Alpharetta, Georgia, USA) consiste in un videocolonoscopio che permette all'endoscopista una visualizzazione ad alta risoluzione con angolo di 330°, grazie all'uso di 3 lenti e un gruppo di LED situati in fronte e sui lati del puntale dell'endoscopio. Le immagini appaiono all'endoscopista su tre schermi contigui.

Tutti gli endoscopisti sono stati formati all'utilizzo della tecnologia FUSE prima dell'avvio dello studio. Sono state incluse nello studio tutte le persone di età compresa tra 50 e 69 anni, inviate in colonscopia a seguito di esito positivo del test FIT. I soggetti eleggibili che hanno dato il consenso alla partecipazione sono stati randomizzati tra colonscopia con FUSE o SF (randomizzazione stratificata per sesso, età, storia di screening ed endoscopista).

La dimensione prevista (300 soggetti per braccio) permette con una potenza dell'80% di identificare come statisticamente significativo ( $\alpha=0,05$  a due code) un aumento assoluto dell'11,5%, 10,5% e 6% nella diagnosi di adenomi, adenomi avanzati e lesioni non-polipi di nel braccio con FUSE.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici dei centri partecipanti. Il reclutamento si è svolto tra il luglio 2014 e il maggio 2015. Sono stati arruolati 658 soggetti. Il report con i risultati dello studio è stato pubblicato nel 2016.

Non sono state osservate differenze tra le tecnologie confrontate (FUSE vs standard) nel tasso di

identificazione diagnostica di adenomi, adenomi avanzati, lesioni serrate e numero di polipi asportati per soggetto.

I risultati definitivi dello studio sono stati pubblicati.

### **Collaboratori**

Marco Silvani, Arrigo Arrigoni, Alessandra Mondarini, Nereo Segnan (CPO); Cesare Hassan (Roma).

### **Risorse e finanziamento**

A cura del CPO Piemonte la gestione del reclutamento, la randomizzazione (su piattaforma EPICLIN) e l'analisi.

La ditta produttrice fornisce la strumentazione in comodato d'uso gratuito per la durata dello studio.

### **Pubblicazioni**

- Hassan C, Signore C, Radaelli F, et al. Full-spectrum (FUSE) versus standard forward-viewing colonoscopy in an organised colorectal cancer screening programme. *Gut*. 2016 Aug 9. [Epub ahead of print]

## Lo screening per il cancro nell'Unione Europea. Una survey del CPO Piemonte con l'International Agency for Research on Cancer

Responsabile del progetto Antonio Ponti

Coordinamento Antonio Ponti

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Nel 2003 il Consiglio Europeo ha emanato una raccomandazione (2003/878/CE) con la quale stabilisce i principi di buona pratica nella diagnosi precoce del cancro, invita i Paesi membri a intraprendere un'azione comune per attivare i programmi di screening per i carcinomi della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto e prescrive l'adozione di controlli di qualità a tutti i livelli, dallo screening alla terapia dei casi identificati.

La raccomandazione prevede anche una periodica verifica della sua applicazione, ciò che è avvenuto con il "First Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening in the European Union", pubblicato nel 2008 ([http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/genetics/documents/cancer\\_screening.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf)).

### Materiali, metodi e risultati attesi

Il compito di produrre il "Second Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening in the European Union" è stato assegnato all'International Agency for Research on Cancer (IARC) e al CPO Piemonte.

A differenza del primo report, il secondo non si baserà soltanto su un questionario relativo all'organizzazione dei programmi, ma anche sulla raccolta dei dati necessari a calcolare indicatori di copertura della popolazione e di performance.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono stati preparati i materiali relativi all'indagine (questionari strutturati compilabili su web per ciascuno dei tre screening, tabelle in Excel strutturate per inserire i dati aggregati e per il calcolo degli indicatori).

Il call for data è stato effettuato in diverse riprese dall'estate del 2015 al luglio 2016. Nel febbraio 2016 si è svolta una riunione europea presso la IARC alla quale hanno preso parte 22 dei 28 Paesi membri. L'analisi dei dati è stata effettuata nel periodo marzo-settembre 2016. Il report nella sua versione finale è stato inviato alla Commissione Europea nel dicembre 2016.

Nel gennaio 2017 il report è stato pubblicato.

E' in corso la preparazione di una application Horizon2020 per estendere il report in America.

### Collaboratori

Nereo Segnan, Guglielmo Ronco, Carlo Senore, Mariano Tomatis, Denise Casella e il gruppo di progetto IARC.

### **Risorse e finanziamento**

European Commission attraverso un contratto IARC 2015-2017

Seed grant IARC 2018.

### **Pubblicazioni**

Nel gennaio 2017 il report è stato pubblicato dalla Commissione Europea (Ponti A et al, 2017).

Un articolo è stato pubblicato su Int J Cancer (Basu P et al, 2017).

## Women's Right To Health - The WoRTH project

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Promuovere il diritto alla salute delle donne, favorendo l'accesso a servizi di prevenzione oncologica di qualità in tre Paesi appartenenti al network Euromed (vedi scheda): Albania, Montenegro e Marocco.
- In questi contesti, identificare le barriere genere-correlate all'accesso allo screening ed eventuali interventi volti a mitigarle.

### Materiali, metodi e risultati attesi

In ognuno dei tre Paesi, e in due aree territoriali (una urbana e una rurale), si prevede:

- l'esecuzione di un'analisi di contesto per valutare le caratteristiche economiche, sociali ed epidemiologiche;
- l'implementazione di un progetto pilota per valutare l'efficacia e la sostenibilità di programmi di screening, utilizzando l'HPV come test primario di screening per quanto riguarda il carcinoma del collo dell'utero, e l'esame clinico del seno per lo screening mammografico;
- lo svolgimento di attività di formazione ai professionisti della sanità coinvolti nei programmi di screening;
- la promozione di campagne di sensibilizzazione rivolte alle donne sui benefici della prevenzione dei tumori della cervice e della mammella;
- la promozione di reti nazionali che coinvolgono i principali attori nel campo della prevenzione oncologica (ad es. politici, personale sanitario, e rappresentanti della società civile).

Inoltre, a livello dell'area del Mediterraneo, verranno rinforzati i rapporti fra agenzie internazionali, istituti di ricerca in ambito oncologico, autorità nazionali.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Nel corso del 2017 si è avviata la prima fase del progetto finanziata dall'Istitut National du Cancer (INCa) con cui è stata firmata una convenzione. All'interno di questa convenzione sono stati stipulati degli accordi con Albania e Marocco (in preparazione la firma dell'accordo con il Montenegro).

Dal punto di vista generale è stata sviluppata un'analisi della letteratura per quanto concerne le strategie di invito allo screening per il tumore della cervice uterina ed è in corso quella relativa allo screening del tumore del seno.

Tutti e tre i Paesi hanno compilato un questionario di analisi del contesto locale.

In Albania sono già state sviluppate le attività di raccolta dei dati (una survey sulle percezioni generali della popolazione rispetto allo screening e i dati sull'adesione allo screening attraverso l'uso di diverse strategie di invito) che sono in fase di analisi.

In Marocco è stato definito il protocollo di attività e si sta attualmente lavorando sulla definizione degli strumenti di raccolta dei dati tramite Epi Info 7.

Nel 2017, nell'ambito dell'analisi di contesto, sono state identificate le strategie più appropriate per il

reclutamento e l'invito ai programmi di screening delle donne appartenenti alla popolazione bersaglio.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Livia Giordano, Guglielmo Ronco, Piera Vicari, Roberta Castagno, Luigi Bisanti, Marta Dotti, Lina Jaramillo.

### **Risorse e finanziamento**

L'avvio del progetto è stato possibile grazie a un finanziamento dell'Istitut National du Cancer (INCa) che focalizza il suo obiettivo primario nell'analisi delle più adeguate strategie di reclutamento nei tre contesti in questione.

### **Pubblicazioni**

<http://ufmsecretariat.org/womens-right-to-health-the-worth-project/>

## **Identificazione e confronto di profili di miRNA nel plasma e nelle feci e della composizione del microbioma fecale di soggetti aderenti al programma di screening dei tumori del colon: come la dieta e lo stile di vita possano influenzare una disregolazione**

**Responsabile del progetto Carlo Senore**

**Coordinamento SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Un limite del FIT utilizzato come test primario di screening è rappresentato da alti tassi di falsi positivi, che determinano un numero elevato di colonscopie. Inoltre, i protocolli di screening attualmente adottati si basano esclusivamente sull'età, e ignorano altri fattori di rischio.

Questo studio persegue i seguenti obiettivi di:

- identificare specifiche signature di miRNA in campioni di plasma/feci come biomarcatori di rischio di neoplasia avanzata del colon-retto (adenomi avanzati/tumore del colon-retto), tra soggetti FIT+ (come test di triage);
- investigare l'associazione di profili di microbioma con il rischio di neoplasia avanzata;
- esplorare la modulazione da parte di fattori legati allo stile di vita (dieta e altri fattori di rischio) del rischio di neoplasia avanzata associato con profili di biomarcatori, e identificare pattern di rischio (profili di miRNA, fattori legati allo stile di vita, livelli di emoglobina al baseline) tra soggetti con FIT-.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

I profili dei miRNA saranno caratterizzati in campioni plasmatici e di feci mediante NGS in pazienti con neoplasia avanzata del colon-retto, e soggetti sani reclutati alla colonscopia. I miRNA identificati verranno valutati in uno studio caso-controllo innestato in una coorte di soggetti con FIT+, aderenti allo screening per il tumore del colon-retto della città di Torino (Prevenzione Serena).

I profili di espressione dei miRNA e la composizione del microbioma intestinale saranno confrontati tra soggetti con neoplasia avanzata e un campione appaiato di soggetti con FIT+ e colonscopia negativa. Al momento dell'arruolamento verranno raccolte informazioni sullo stile di vita (dieta e altri fattori) tramite un questionario definito appositamente, e i campioni di plasma e di feci. Un campione di soggetti con risultato FIT- verrà seguito per confrontare pattern di rischio basati su profili di miRNA, fattori legati allo stile di vita, livelli di emoglobina, valutati al baseline e al secondo round.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

La documentazione necessaria è stata presentata al Comitato Etico. Sono stati realizzati incontri e conference call tra gli enti coinvolti: HuGef, per l'analisi dei profili di espressione dei miRNA in campioni di plasma e feci, preparazione del materiale residuo fecale da provette FIT; National Cancer Institute per l'analisi del microbioma; IARC (accordo in definizione con eventuale studente Phd) per la definizione dei protocolli e delle procedure per la realizzazione delle convenzioni necessarie.

Sono stati realizzati incontri per la valutazione della fattibilità delle procedure concordate.

Sono stati reclutati 1000 soggetti, di cui è stato ottenuto un campione di feci per la valutazione del microbioma. Di questi, 400 sono risultati FIT+, e sono stati matchati con soggetti FIT-, per età e sesso. A 250 dei soggetti FIT+ è stato proposto di partecipare allo studio, 65 hanno aderito. Sono stati raccolti 55 prelievi ematici, campioni di feci e questionari. Sono inoltre state effettuate ulteriori 90 interviste telefoniche sullo stile di vita. Sono state effettuate anche 80 interviste telefoniche ad 80 soggetti risultati FIT-.

Sono in via di realizzazione: Una overview dei profili dei miRNA in campioni di plasma e feci mediante NGS; Una biobanca utile per validare i biomarcatori selezionati e nuovi in futuro; Profili di miRNA utili come test di triage tra soggetti FIT+ in un setting di screening a base di popolazione; Un pattern di rischio basato su profili di miRNA, fattori legati allo stile di vita, livelli di emoglobina, composizione del microbioma.

### **Collaboratori**

SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino: Paola Armaroli, Cristina Bellisario, Fabrizio Cosso, Marco Silvani, Fabrizio Gili, Nereo Segnan.

Molecular and Genetic Epidemiology Unit, HuGeF - Human Genetics Foundation - Torino: Alessio Naccarati, Sonia Tarallo.

Metabolic Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda: Rashmi Sinha.

Nutritional Epidemiology Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon: Marc Gunter, Silvia Pisanu.

Cancer Prevention Laboratory, Scientific Institute of research and cancer prevention, Florence (ISPO): Francesca Carozzi.

### **Risorse e finanziamento**

HuGef, SC Epidemiologia, Screening e Registro Tumori - CPO: per l'analisi dei profili di espressione dei miRNA in campioni di plasma e feci, preparazione del materiale residuo fecale da provette FIT, analisi risultati dello studio e pubblicazioni

NCI: fondi per l'analisi del microbioma.

IARC: accordo in via di definizione con il direttore del gruppo Epidemiologia Nutrizionale, per l'attività di uno studente Phd.

### **Pubblicazioni**

Previste a fine progetto.

## Valutazione della partecipazione e degli esiti nelle donne straniere invitate ai programmi di screening cervicale e mammografico in Piemonte

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

L'indagine è volta al monitoraggio dell'accesso allo screening e dei relativi indicatori diagnostici tra le donne immigrate invitate ai programmi piemontesi di screening del cervicocarcinoma e della mammella.

L'obiettivo è quindi quello di valutare eventuali differenze tra donne italiane e donne immigrate in termini di partecipazione, esiti e influenza di alcuni fattori socio-demografici sull'accesso allo screening.

Popolazioni con un basso status socio-economico, in particolare quando si tratta di persone immigrate, utilizzano i programmi di prevenzione oncologica meno assiduamente delle popolazioni con un livello economico e culturale elevato.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Le donne straniere vengono identificate come provenienti da un Paese a Sviluppo Avanzato (PSA) o da un Paese a Forte Pressione Migratoria (PFPM) sulla base della classificazione della Banca Mondiale. Il Paese di origine di ogni donna viene identificato in base al luogo di nascita e/o alla cittadinanza. Le donne straniere provenienti da un PSA vengono monitorate insieme alle italiane, dato che tutti questi Paesi si caratterizzano per un elevato livello economico e socio-culturale.

Sono incluse nell'analisi tutte le donne che abbiano ricevuto almeno un invito a eseguire una mammografia di screening o un Pap-test. Vengono calcolati i seguenti indicatori: tassi di partecipazione, richiami per approfondimenti, Detection Rate (DR), Detection Ratio standardizzato (SDR).

Per le donne residenti a Torino l'influenza di alcuni determinanti socio-demografici sull'adesione viene analizzata tramite un modello di regressione logistico.

La coorte viene periodicamente aggiornata e le analisi statistiche vengono conseguentemente adeguate.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Nel corso del 2017 sono state svolte le seguenti attività:

- analisi dei dati di partecipazione e valutazione degli esiti e degli indicatori diagnostici delle donne italiane e immigrate invitate ai programmi piemontesi di screening del cervicocarcinoma e della mammella;
- associazione dei risultati con i principali fattori socio-demografici disponibili dagli archivi di screening;
- valutazione della fattibilità di interventi specifici per la riduzione delle disuguaglianze nell'accesso allo screening;
- stesura e pubblicazione di un articolo scientifico.

Nel 2018 proseguirà l'analisi e l'aggiornamento dei dati di accesso ed esito al programma di screening piemontese per questo sottogruppo della popolazione e si valuteranno strategie per la rimozione delle disuguaglianze.

### **Collaboratori**

Federica Gallo, Adele Caprioglio, Roberta Castagno, Nereo Segnan.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali della SSD Epidemiologia Screening - CRPT.

### **Pubblicazioni**

- Gallo F, Caprioglio A, Castagno R, Segnan N, Giordano L. Partecipazione e indicatori diagnostici nei programmi piemontesi per gli screening femminili: differenze tra donne italiane e donne immigrate. Comunicazione orale al XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Napoli 5-7 novembre 2014.
- Gallo F, Caprioglio A, Castagno R, Segnan N, Giordano L. Accesso ai programmi di screening femminili: confronto tra donne italiane e immigrate rispetto ad alcuni indicatori socio-demografici. Comunicazione orale al XXXVIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Napoli 5-7 novembre 2014.
- Giordano L, Gallo F, Caprioglio A, et al. Influence of socio-economic characteristics on breast and cervical screening participation in a Northern Italian urban area: a comparison between Italian and immigrants women. Poster presentato all'International Cancer Screening Network Meeting, Rotterdam 2-4 giugno 2015
- Gallo F, Caprioglio A, Castagno R, et al. Cervical and breast cancer screening participation and diagnostic results in a Northern Italian region: differences between Italian and immigrant women. Poster presentato all'International Cancer Screening Network Meeting, Rotterdam 2-4 giugno 2015.
- Campari C, Fedato C, Petrelli A, et al. HPV prevalence and risk of pre-cancer and cancer in regular immigrants in Italy: results from HPV DNA test-based screening pilot programs. *Infectious Agents and Cancer* 2015;10:14.
- Gallo F, Caprioglio A, Castagno R, et al. Inequalities in cervical cancer screening utilisation and results: a comparison between Italian natives and immigrants from disadvantaged countries. *Health Policy* 121 (2017): 1072-1078.

## Promozione della qualità in endoscopia digestiva; sviluppo di indicatori di performance

**Responsabile del progetto** Carlo Senore

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Identificazione di indicatori di qualità evidence-based, attraverso un processo condiviso basato su metodologie standardizzate di costruzione del consenso, che possano costituire un riferimento per iniziative di audit e feed-back rivolte ai servizi di endoscopia e ai singoli operatori a livello europeo.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Definizione di quesiti clinici, secondo la metodologia PICO, in collaborazione con i gruppi di lavoro (tratto digestivo superiore; piccolo intestino; tratto digestivo inferiore; pancreas, fegato e vie biliari; organizzazione dei servizi di endoscopia).

Ricerca bibliografica sulle principali banche dati, estrazione degli abstract dei lavori di potenziale interesse, preparazione di una tavola di evidenza riassuntiva per ciascun lavoro incluso, stesura di un documento di sintesi dell'evidenza con classificazione del livello di evidenza; raccolta dei file relativi ai lavori inclusi e a quelli esclusi.

Rivalutazione con ciascun gruppo di lavoro dell'evidenza raccolta.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Il CPO svolge funzioni di supporto metodologico e di revisione della letteratura.

E' stata completata la raccolta e revisione della letteratura e la valutazione dell'evidenza disponibile a supporto dell'adozione degli indicatori di qualità della performance endoscopica identificati come potenzialmente di interesse dai gruppi di lavoro: tratto digestivo superiore, tratto digestivo inferiore, pancreas, fegato e vie biliari. Resta da completare un PICO per il gruppo organizzazione dei servizi e 10 PICOS per il gruppo piccolo intestino.

Sono stati inoltre analizzati i report descrittivi relativi a indicatori di performance di una serie di procedure endoscopiche per fornire ai gruppi indicazioni relative a possibili standard di riferimento per la valutazione dei risultati degli indicatori scelti come rilevanti.

E' stato completato il lavoro di revisione e valutazione della letteratura per tutti i gruppi.

E' in corso la stesura del report relativo agli indicatori di qualità per i servizi di endoscopia

### Collaboratori

Silvia Minozzi, Cristina Bellisario, Nereo Segnan (CPO); Matthew D Rutter (ESGE).

### Risorse e finanziamento

Il progetto è finanziato da ESGE e UEG.

### **Pubblicazioni**

- Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2017; 49: 378-397.
- Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48: 843-64. (IF 5.634)
- Rutter MD, Senore C, Bisschops R, et al. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: developing performance measures. *Endoscopy* 2016; 48: 81-9. (IF 5.634)

## Valutazione dell'efficacia di protocolli di sorveglianza post-polipectomia nel ridurre l'incidenza di cancro coloretale a 10 anni

Responsabile del progetto Carlo Senore

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Lo studio è suddiviso in due parti:

- un trial randomizzato di valutazione dell'incidenza cumulativa di cancro coloretale (CRC) in soggetti inseriti in due diversi protocolli di sorveglianza endoscopica a seguito dell'asportazione di adenomi a rischio intermedio o elevato, secondo le linee guida europee;
- uno studio osservazionale su soggetti inseriti in un programma di sorveglianza endoscopica a seguito del riscontro di polipi serrati.

L'endpoint primario di EPoS II e III è l'incidenza CRC in 10 anni.

Saranno inoltre valutati i seguenti endpoint secondari:

- costo-efficacia delle diverse strategie;
- incidenza di adenomi e polipi serrati (compresi i sottotipi) durante il follow-up;
- eventi avversi maggiori (perforazioni, emorragie) in colonscopie di sorveglianza;
- confronto della performance diagnostica di colonscopia e FIT nella sorveglianza.

### Materiali, metodi e risultati attesi

I pazienti dopo asportazione di adenomi o lesioni serrate alla colonscopia indotta da un test di screening positivo vengono classificati come: rischio intermedio (IR: 3-4 adenomi <20 mm o 1 adenoma 10-19 mm o 1 adenoma <10 mm con displasia di alto grado o componente villosa >20%) o alto rischio (HR: > 4 adenomi o 1 adenoma  $\geq$ 20 mm).

Nel periodo di reclutamento a tutti questi soggetti verrà proposta la partecipazione allo studio e gli aderenti verranno randomizzati (1:1) a colonscopia di sorveglianza 3 e 5 anni, o colonscopia di sorveglianza 5 anni. In occasione della prima colonscopia di sorveglianza i soggetti verranno anche inviati a eseguire il FIT.

Nel caso di soggetti HR la randomizzazione verrà proposta solo dopo l'effettuazione della colonscopia di controllo, entro un anno dall'esame indice. Solo i soggetti con esame di controllo negativo, o con riscontro di adenomi a basso rischio o rischio intermedio, saranno eleggibili per l'inclusione nello studio.

I pazienti sono arruolabili in EPoS III se hanno uno o più polipi serrati  $\geq$ 10 mm di diametro in qualsiasi posizione del colon-retto, o uno o più polipi serrati >5 mm prossimalmente alla flessura splenica.

L'aggiornamento dell'archivio dello studio avverrà attraverso record linkage periodico con l'archivio screening.

Lo studio europeo, di cui il trial italiano è parte, prevede di reclutare 13.704 soggetti per braccio in EPoS II per ottenere il 90% di potenza per rilevare una differenza assoluta con un'ipotesi di non inferiorità

con un intervallo di equivalenza dello 0,5% per i pazienti con adenomi a basso rischio e 0.7% per i pazienti con adenomi a rischio intermedio o alto ( $\alpha=0,005$ ).

EPos III è uno studio osservazionale a un solo braccio.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il protocollo dello studio è stato approvato dai Comitati Etici dei centri di Torino e Roma.

Si prevede di disporre dell'aggiornamento necessario all'avvio del reclutamento e randomizzazione nello studio italiano sul sistema web di gestione dei trial clinici EPICLIN ([www.epiclin.it](http://www.epiclin.it)) gestito dal CPO Piemonte entro fine febbraio.

Il reclutamento è previsto su un periodo di 2 anni.

E' stato prodotto il materiale informativo per i pazienti e sono state definite le procedure per l'acquisizione del consenso informato. Il reclutamento nello studio è stato avviato nel centro di Roma.

Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico del centro di Bologna.

### **Collaboratori**

Nereo Segnan, Marco Silvani, Fabio Saccona (CPO); Cesare Hassan (Roma), Luigi Ricciardiello (Bologna).

### **Risorse e finanziamento**

Il progetto è finanziato sui fondi dei programmi di screening, che eseguono comunque un follow-up attivo e nel medio termine avranno una riduzione del volume di attività endoscopica, per il dimezzamento del numero di persone rinviate a sorveglianza 3 anni.

### **Pubblicazioni**

- Jover R, Bretthauer M, Dekker E, et al. Rationale and design of the European Polyp Surveillance (EPoS) trials. *Endoscopy* 2016; 48: 571-8. (IF 5.634)

## Tumore al seno e screening: studio su uno strumento informativo per una scelta consapevole

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento generale del progetto: Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri (IRCSS)

Coordinamento per Torino: SSD Epidemiologia Screening - CRPT - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

I principali obiettivi di questo progetto sono:

- valutare i cambiamenti su informazione e consapevolezza sul tema dello screening mammografico, nonché la soddisfazione tra l'uso della piattaforma rispetto all'informazione standard, misurare la frequenza di accesso ai diversi livelli di informazione presenti nella piattaforma;
- conoscere quante donne coinvolte facciano uso di internet e quante siano interessate a utilizzare una piattaforma web che le aiuti a decidere se partecipare o meno allo screening;
- infine, confrontare il tasso di partecipazione allo screening mammografico nel gruppo che ha avuto accesso alla piattaforma multilivello rispetto alle donne che hanno avuto accesso alla informazione standard.

### Materiali, metodi e risultati attesi

- Organizzazione di focus group per approfondire le aspettative e le informazioni che le donne vogliono ricevere.
- Confronto multidisciplinare sul potenziale uso di internet e di App per smartphone.
- Revisione di letteratura dei contenuti, ma anche di tutti gli strumenti decisionali disponibili sullo screening mammografico, con particolare attenzione sul modo di comunicare le controversie e le incertezze esistenti sul tema.
- Realizzazione dello strumento informativo dinamico e multilivello e test dello strumento su un piccolo campione di donne per valutarne comprensione e facilità di utilizzo.
- Stesura e invio di una lettera informativa sul progetto alle donne al primo invito dello screening mammografico.
- Trial con invito delle donne 50-54enni allo screening mammografico nei centri partner.

Nel 2018 proseguirà il trial con l'invito delle donne allo screening mammografico. Verrà effettuato il monitoraggio dei dati di accesso al decision aid e il percorso di scelta delle donne. La scelta informata verrà misurata sulla base di tre elementi: conoscenza, attitudine e intenzione della donna (questionario). Verrà inoltre valutato il gradimento per le informazioni ricevute sulla piattaforma e il tasso di partecipazione allo screening mammografico.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Nel 2017 il gruppo di lavoro ha collaborato:

- alla messa a punto dello strumento informativo (decision aid) concordando le informazioni scientifiche da inserire nella piattaforma web per le donne che vi accederanno;
- all'avvio del trial nel centro di Torino nell'autunno 2017, con gli inviti allo screening mammografico per le donne 50-54enni mai invitate precedentemente al programma organizzato;

- al monitoraggio dell'accesso delle donne alla piattaforma web e ad alcune analisi preliminari sui dati disponibili.

### **Collaboratori**

Lina Jaramillo, Roberta Castagno, Adele Caprioglio, Giosué Sessa.

### **Risorse e finanziamento**

Progetto Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC). Numero progetto IG205-17274.

### **Pubblicazioni**

- Roberto A, Colombo C, Candiani G, et al. Personalised informed choice on evidence and controversy on mammography screening: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017; 17: 429. (IF 3.288)

## **MyPeBS (My Personal Breast Screening): studio randomizzato di comparazione dello screening del tumore mammario stratificato sul rischio versus lo screening standardizzato in donne europee di età compresa tra i 40 e i 74 anni**

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento UNICANCER Parigi

Per Torino: Livia Giordano

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

MyPeBS è un trial clinico europeo randomizzato, controllato e multicentrico che mira a confrontare l'efficacia di due strategie di screening del tumore della mammella:

- strategia standard: tutte le donne dai 40-50 anni ai 69-74 (a seconda dei Paesi) sono invitate a effettuare una mammografia ogni 2-3 anni; le donne ad alto rischio già individuate ricevono un follow-up più intensivo e personalizzato;
- strategia personalizzata: estensione dello screening basato sul rischio, in cui le donne sono invitate a effettuare esami radiologici programmati secondo il rischio personale di sviluppare un tumore mammario e in base a un piano definito a livello individuale, a tutta la popolazione.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Campione: 85.000 donne invitate dai programmi di screening e reclutate nel corso di 2,5 anni in Italia, Francia, Belgio, Regno Unito e Israele e seguite per 4 anni.

Alle donne sarà offerta una visita dedicata con un operatore per informazioni dettagliate sul trial e, dopo la firma del consenso informato, si procederà alla randomizzazione online:

- braccio standard: seguiranno il protocollo corrente;
- braccio di intervento: dovranno fornire un campione di saliva per la genotipizzazione e rispondere a un questionario sulla storia personale/familiare; sarà loro misurata la densità mammaria e programmata una seconda visita per comunicare il livello di rischio individuale e proporre un protocollo di screening personalizzato.

Suddivisione delle donne in 4 gruppi di rischio:

- a basso rischio ( $<1\%$  a 5 anni): mammografia ogni 4 anni;
- a medio rischio ( $1\% \leq <1,67\%$  a 5 anni): mammografia ogni 2 anni + ecografia ogni 2 anni in caso di seno denso;
- ad alto rischio ( $1,67\% \leq <6\%$  a 5 anni): mammografia ogni anno + ecografia ogni anno in caso di seno denso;
- a rischio molto alto ( $\geq 6\%$  a 5 anni): mammografia e risonanza magnetica ogni anno.

Il reclutamento delle donne avrà inizio il 1° ottobre 2018. Il Centro di Riferimento Regionale per lo screening mammografico del San Giovanni Antica Sede parteciperà come centro di trial con 5.000 donne.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il CPO coordina il Work Package "Communication and dissemination". È in fase di completamento

l'analisi di contesto per la definizione del piano di comunicazione del progetto. Sono in elaborazione i contenuti dei materiali informativi. Gli strumenti di comunicazione destinati ai diversi target (donne 40-70enni, donne partecipanti al trial, professionisti e operatori sanitari, ONG, media, comunità scientifica, decisori politici, pubblico generale) saranno sviluppati in collaborazione con un'agenzia di comunicazione esterna - da individuare attraverso bando di gara - sulla base di quanto definito nel piano di comunicazione, con particolare attenzione alla comunicazione del rischio.

### **Collaboratori**

Antonio Ponti, Alfonso Frigerio, Francesca Di Stefano, Lina Jaramillo, Luisella Milanesio, Franca Artuso.

### **Risorse e finanziamento**

Il progetto è finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del bando Horizon 2020.

### **Pubblicazioni**

Previste nel corso e alla fine del progetto.

## EU-TOPIA

**Responsabile del progetto Carlo Senore**

**Coordinamento Erasmus MC - Rotterdam**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

L'obiettivo di EU-TOPIA è di valutare e quantificare sistematicamente i danni e i benefici dei programmi di screening per il cancro al seno, alla cervice e al colon-retto in tutti i Paesi europei e identificare gli approcci per migliorare il loro impatto in termini di salute e di equità.

Il primo passo consisterà nel monitoraggio degli indicatori di qualità (di processo e di esito) dei programmi di screening, per stimare il loro impatto atteso e il rapporto costo-efficacia. Le stime saranno derivate utilizzando modelli di simulazione, costruiti applicando assunzioni e parametri validati sulla base di una revisione della letteratura e del consenso di esperti, per ciascuna area Europea (Nord, Est, Sud, Ovest), e su dati specifici per Paese. Verranno inoltre analizzate le barriere che ostacolano l'implementazione dei programmi e il raggiungimento dei livelli di qualità attesi. Sulla base dei risultati dei modelli di costo-efficacia e dell'analisi delle barriere verranno definiti piani di intervento per il miglioramento della performance dei programmi che potranno prevedere azioni per estendere o ridurre il programma, per adottare un diverso protocollo di screening, per modificare la gestione di fasi specifiche del processo di screening, per cui sia stato evidenziato un livello di qualità insufficiente.

Per favorire l'utilizzo di questo tipo di approccio alla pianificazione delle attività di screening da parte dei decisori politici e degli professionisti coinvolti nello screening, è previsto lo sviluppo di 3 piattaforme web che permetteranno di:

- attuare il monitoraggio degli indicatori di performance, con l'opportunità di condurre analisi comparative entro e tra stati/programmi e di trend temporali;
- testare l'impatto atteso di interventi di modifica dei protocolli di screening, o delle modalità organizzative dei programmi sul rapporto costo-benefici e sull'equità dell'offerta dei programmi di screening;
- analizzare le barriere all'implementazione dei programmi e l'impatto di possibili azioni di cambiamento.

Questi strumenti favoriranno il trasferimento dell'evidenza acquisita attraverso le attività del progetto nella pratica dei programmi europei, promuovendo le competenze di auto-valutazione e di pianificazione di interventi basati su prove di efficacia adattati al contesto locale.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il CPO oltre a collaborare con gli altri WPs, è responsabile del WP<sub>3</sub> - Monitoring. Il piano di attività prevede la definizione di schede per la raccolta dati e il calcolo dei principali indicatori di performance, stratificati per sesso, età, storia di screening, programma; il coordinamento della raccolta dati sull'attività di screening; la costruzione di una piattaforma web per il monitoraggio e il calcolo degli indicatori (con possibilità di analisi comparative e di trend temporale).

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Sono state completate le attività del WP2, con una revisione della letteratura relativa a danni e benefici associati allo screening.

E' stata completata la raccolta dati sugli indicatori di performance degli screening e sui dati epidemiologici di contesto per i 6 Paesi partecipanti al progetto e sono state definite le schede di raccolta dati per l'attività di screening, che verranno utilizzate per alimentare la piattaforma web per il monitoraggio e il benchmarking della performance dei programmi.

Sono state condotte revisioni sistematiche relativamente all'impatto di diversi protocolli di screening nelle diverse aree europee e relativamente alle barriere all'implementazione dei programmi di screening.

### **Collaboratori**

Antonio Ponti, Mariano Tomatis, Nereo Segnan.

### **Risorse e finanziamento**

Fondi Horizon 2020.

### **Pubblicazioni**

Sono stati sottomessi per la pubblicazione i report relativi all'analisi delle barriere allo screening.

## Marker biologici per la gestione delle donne HPV positive

Responsabile del progetto Guglielmo Ronco

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Valutare il ruolo di diversi marker molecolari tra donne HPV positive nell'individuare tra esse quelle portatrici di lesioni di alto grado, e nel predire, tra le medesime, la persistenza dell'infezione e il successivo sviluppo di lesioni di alto grado.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Nell'ambito dello studio randomizzato NTCC si è costituita una banca biologica basata sul materiale residuo dopo l'effettuazione dei test di screening e, in alcuni centri, su ulteriori prelievi (sangue, cellule cervicali e muco) eseguiti nel corso delle colposcopie. La banca biologica viene utilizzata per lo studio di indicatori molecolari della presenza di lesioni di alto grado, di futuro sviluppo delle stesse e di persistenza dell'infezione, utilizzando una strategia caso-controllo nested.

Un altro studio multicentrico (NTCC2) prevede, all'interno di progetti pilota di screening, l'esecuzione del test per la ricerca di mRNA degli oncogeni virali E6 ed E7 e l'immunoistochimica combinata per p16 e Ki67 a tutte le donne HPV positive, insieme alla citologia.

Un ulteriore studio ha indagato il valore come marker per il triage delle donne HPV positive e come marker della capacità di persistenza e progressione delle lesioni intraepiteliali di (i) metilazione di geni umani (ii) metilazione di geni virali e (iii) microRNA. A tal fine sono studiate entro le banche biologiche di NTCC e NTCC2: (a) l'associazione trasversale e longitudinale con la presenza di CIN di alto grado, (b) l'associazione con la persistenza dell'infezione, (c) l'associazione con l'età delle CIN di alto grado.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

- Si sono pubblicati i risultati riguardo alla genotipizzazione. Oltre a quanto già molto noto su HPV16 si è evidenziata associazione di HPV31, 33 e 35 con il rischio presente e futuro (entro 3 anni) di CIN di alto grado. E' in preparazione articolo su uso combinato di genotipizzazione, citologia e p16.
- Si è proseguito il follow-up di NTCC2. Sono stati pubblicati alcuni risultati riguardo alla frequenza di positività al test per l'RNA tra le HPV DNA positive al reclutamento e sulla concordanza dell'interpretazione dell'immuno-colorazione per p16.
- E' stato accettato per la pubblicazione un articolo sulla preparazione di primers consensus che sono stati poi utilizzati per l'analisi della metilazione virale. Si sono condotte analisi statistiche su miRNA, metilazione di geni umani e metilazione del DNA virale. Sono in corso approfondimenti sulla metilazione virale i cui risultati sono in parte diversi da quanto pubblicato da altri gruppi.

### Risorse e finanziamento

Ministero della salute, AIRC, UE (FP7).

### Collaboratori

Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Raffaella Rizzolo, Cristina Larato.

### **Pubblicazioni**

- Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, et al. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer*. 2018 Feb 17. doi: 10.1002/ijc.31326. [Epub ahead of print]
- Ferrero G, Cordero F, Tarallo S, et al. Small non-coding RNA profiling in human biofluids and surrogate tissues from healthy individuals: description of the diverse and most represented species. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(3):3097-3111
- Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018 Jan 17. doi: 10.1002/ijc.31261. [Epub ahead of print] Review.
- Giorgi Rossi P, Bisanzì S, Allia E, et al. Determinants of Viral Oncogene E6-E7 mRNA Overexpression in a Population-Based Large Sample of Women Infected by High-Risk Human Papillomavirus Types. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 1056-1065.
- Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a /Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer* 2017; 125: 212-220.

## **Analisi pooled dei dati dei trial randomizzati europei e sviluppo di un modello matematico**

**Responsabile del progetto** Guglielmo Ronco

**Coordinamento** VUMC Amsterdam

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Individuare le politiche ottimali di applicazione dello screening con HPV.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Condurre analisi pooled dei dati dei 4 studi europei che hanno confrontato lo screening cervicale con citologia a quello con HPV.

Contribuire a sviluppare un modello matematico della trasmissione dell'infezione da HPV, della progressione a CIN e Cancro invasivo e dello screening con citologia e con HPV.

Utilizzare i trial per definire i parametri del modello e per valutare se le predizioni siano coerenti con quanto osservato. Usare il modello per interpretare i risultati delle analisi pooled.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Il modello è largamente definito e validato per quanto riguarda la trasmissione, la storia naturale della progressione e lo screening, particolare quello citologico.

Sui dati pooled dei trial europei, nel 2016/17 si sono condotte analisi sull'incidenza cumulativa di Ca invasivo e sull'identificazione di CIN di alto grado sopra e sotto i 50 anni dopo citologia negativa e dopo test HPV negativo, onde definire le politiche di screening con HPV nelle ultracinquantenni. Il modello è stato utilizzato per valutare possibili spiegazioni di quanto osservato. In particolare si è simulato l'andamento dei parametri summenzionati, (a) assumendo o meno la presenza di un sottogruppo di CIN di alto grado per cui la sensibilità della citologia è sistematicamente bassa e (b) assumendo un inizio più o meno recente dell'attività di screening. Le previsioni sono state confrontate con i risultati osservati per valutare quali ipotesi esplicative sono falsificate.

E' in corso l'aggiornamento del database in termini di follow-up di lungo periodo.

### **Collaboratori**

Fulvio Lazzarato, Raffaella Rizzolo, Sara Tunesi.

### **Risorse e finanziamento**

UE (FP7).

### **Pubblicazioni**

- Ronco G, Franceschi S. Cervical Cancer Screening: The Transformational Role of Routine Human Papillomavirus Testing. *Ann Intern Med* 2018; 168: 75-76.
- Baussano I, Lazzarato F, Ronco G, et al. Different Challenges in Eliminating HPV16 Compared to Other Types: A Modeling Study. *J Infect Dis* 2017; 216: 336-344.

- Ronco G, Baussano I. Causal system modelling of cervical cancer screening. *The Lancet Public Health*, 2017; 2: e61-e62. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30013-0.
- Baussano I, Dillner J, Lazzarato F, Ronco G, Franceschi S. Upscaling human papillomavirus vaccination in high-income countries: impact assessment based on transmission model. *Infect Agent Cancer* 2014; 9: 4.
- Baussano I, Elfström KM, Lazzarato F, et al. Type-specific human papillomavirus biological features: validated model-based estimates. *PLoS One* 2013; 8: e81171.

## Screening con HPV nelle donne più giovani e screening nelle donne vaccinate

Responsabile del progetto Guglielmo Ronco

Coordinamento CPO Piemonte e ISPO Firenze

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

- Valutare se nelle donne con meno di 30 anni lo screening con HPV secondo un protocollo meno aggressivo permette di evitare l'eccesso di sovradiagnosi osservato con protocolli standard.
- Determinare il metodo più efficiente per sottoporre a screening cervicale le donne vaccinate per HPV16/18, in particolare riguardo all'intervallo tra screening.

### Materiali, metodi e risultati attesi

- Trial randomizzato. Eleggibili donne di 25 anni (primo round di screening) o 28 (secondo round) se non trovate CIN di alto grado al primo. Braccio convenzionale: screening basato solo sulla citologia secondo i protocolli attualmente in vigore. Dopo il secondo round di screening, se nella norma vengono inviate a 3 anni. Le donne assegnate al braccio sperimentale fanno test HPV. Se il test è negativo vengono inviate a nuovo round di screening a 30 anni. Se positive fanno screening basato esclusivamente sulla citologia come nel braccio convenzionale.
- Le donne delle prime coorti di nascita vaccinate nel programma di catch-up (fino a 16 anni di età), dopo consenso informato, vengono sottoposte a vaccinazione e a screening con HPV come quelle del braccio sperimentale del punto (a). Ciò permette di costituire coorti di donne vaccinate possibilmente dopo l'inizio dell'attività sessuale ma HPV negative a 25 anni. Queste donne verranno poi seguite ai rounds di screening successivi, allungando progressivamente l'intervallo di screening sulla base della prevalenza di CIN di alto grado individuate a 30 anni.
- Le donne appartenenti alle coorti invitate per la vaccinazione verranno paragonate a quelle della stessa età di coorti non invitate (quelle di cui al punto (a) e quelle sottoposte a screening con test HPV all'interno del trial NTCC), sia per quanto riguarda la frequenza di infezioni che di CIN di alto grado. Questo permetterà di valutare l'effectiveness della vaccinazione. Il paragone riguarderà nelle coorti invitate per vaccinazione, separatamente, sia le donne effettivamente vaccinate che le non vaccinate, onde valutare la presenza di herd immunity.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono in corso le attività preparatorie (modifiche al programma di gestione informatica per consentire la gestione, approvazione Comitati Etici, formazione del personale).

### Collaboratori

Raffaella Rizzolo, Anna Gillio Tos.

### Risorse e finanziamento

Ministero della Salute Ricerca Finalizzata ( AOU Città della Salute e della Scienza di Torino).

Ministero della Salute, Fondi progetti CCM (a ISPO FI).

UE (FP7).

### **Pubblicazioni**

- Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med* 2017; 98: 21-30.

## Esecuzione della biopsia in colposcopia e rischio di cancro invasivo

Responsabile del progetto **Guglielmo Ronco**

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Studiare la capacità della colposcopia con e senza biopsia di stratificare le donne rispetto al rischio di avere o sviluppare in futuro un cancro invasivo e di proteggere dal rischio di tumore invasivo

### Materiali, metodi e risultati attesi

Linkage del registro computerizzato degli esami citologici, delle colposcopie e delle biopsie del programma di screening torinese con i dati del Registro Tumori Piemonte.

Calcolo dell'incidenza di Ca invasivo:

- a partire dalla prima colposcopia (inclusa) in donne che hanno avuto la prima colposcopia senza biopsia, colposcopia con biopsia negativa rispetto a (i) donne con citologia sempre normale e (ii) donne inviate in colposcopia per citologia normale che non l'hanno eseguita;
- a partire da 6 mesi dopo la prima colposcopia nelle donne che hanno fatto prima colposcopia con biopsia rispetto a quelle che hanno fatto prima colposcopia senza biopsia, standardizzando per motivo di invio (citologia HSIL vs meno grave).

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Le analisi finali sono in corso. Nelle analisi preliminari il rischio relativo di Ca rispetto alle donne che non hanno mai avuto alterazioni citologiche era 46 per chi è stata inviata in coloscopia ma non l'ha fatta, 20 per chi ha avuto una colposcopia senza biopsia e 6 per chi ha avuto la prima biopsia con colposcopia negativa.

Peraltro, tra le donne senza biopsia alla prima colposcopia il RR sale a 440 se si considerano solo quelle inviate per citologia HSIL o più grave e scende a 9 per quelle inviate per citologia inferiore. Il rischio di sviluppare un Ca invasivo dopo almeno 6 mesi in donne che hanno (vs. non hanno) avuto una biopsia alla prima colposcopia, standardizzato per citologia di invio, è risultato 0.34.

### Risorse e finanziamento

CPO Piemonte.

### Collaboratori

Adele Caprioglio, Mario Preti, Giovanni Maina, Raffaella Rizzolo, Stefano Rosso, Roberto Zanetti, Silvia Patriarca.

### Pubblicazioni

In preparazione.

Comunicazione orale International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology World Congress. Orlando (USA) Apr 4-7 2017.



## Dimensioni delle lesioni precancerose trovate con test HPV e con citologia

**Responsabile del progetto** Guglielmo Ronco

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Valutare se lo screening basato sul test HPV permette di individuare lesioni precancerose di dimensioni inferiori rispetto a quelle individuate dallo screening citologico.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Studio nested entro il progetto pilota e poi la fase iniziale di implementazione routinaria dello screening con HPV a Torino. Durante entrambe le fasi le donne sono state invitate casualmente per screening basato su citologia o sul test HPV.

Le donne trattate per CIN2 o 3 presso le colposcopie di riferimento di Torino e appartenenti ai due gruppi sono state individuate e la dimensione lineare della lesione, riportata routinariamente dal patologo, associata con il braccio e, entro il braccio HPV, con il motivo di invio in colposcopia. La sensibilità relativa del test HPV vs citologia è stata calcolata mediante applicazione di una modifica del teorema di Bayes che tiene conto dell'assegnazione randomizzata ai bracci.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Le analisi sono state condotte. Sono in corso verifiche di completezza e correttezza dell'assegnazione. Complessivamente le dimensioni delle lesioni trovate nel braccio HPV sono significativamente inferiori a quelle delle lesioni trovate nel braccio citologico.

Peraltro la differenza con il braccio citologico è minima e non significativa per le donne inviate in colposcopia perché positive a HPV e citologia e invece evidente per le donne inviate per infezione persistente senza alterazioni citologiche. La sensibilità relativa di HPV vs citologia segue una funzione esponenziale negativa con valori di oltre 3 per lesioni di 1-2 mm e di 1.5 per lesioni  $\geq 10$  mm.

### Collaboratori

Mario Preti, Raffaella Rizzolo, Cristina Larato.

### Risorse e finanziamento

CPO Piemonte.

### Pubblicazioni

In fase di stesura.



## Incidenza dei tumori nella popolazione piemontese

**Responsabile del progetto Roberto Zanetti**

**Coordinamento CPO Piemonte**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

La registrazione dei casi di tumore e la produzione degli indicatori di incidenza è l'attività principale del Registro Tumori Piemonte (RTP); essa viene svolta in maniera continuativa e attraverso questa attività viene costruita la fonte di dati che costituisce la base per ogni altro progetto del RTP.

Il principale obiettivo che ad oggi è l'estensione della registrazione dei tumori, tradizionalmente svolta per il comune di Torino e per la provincia di Biella, all'intera Regione. Questo progetto, avviato negli ultimi anni, è maturato attraverso fasi successive: in un primo momento sono state prodotte stime d'impatto, successivamente si sono ampliate le aree di osservazione all'intera provincia di Torino e alla provincia di Vercelli e ora l'obiettivo è la raccolta dei dati per tutto il Piemonte.

L'incremento informativo che ci si propone di ottenere è duplice: da un lato la proporzione di copertura regionale passerà dal 51,7% della popolazione alla totalità, consentendo la valutazione di eventuali differenze intraregionali, dall'altro l'ampliamento potenzierà in senso statistico le osservazioni e quindi gli indicatori calcolati, in particolare quelli relativi ai tumori a più bassa frequenza.

### Materiali, metodi e risultati attesi

La registrazione dei tumori si basa sulla raccolta sistematica ed esaustiva di molteplici fonti che originano dai sistemi informativi esistenti: dimessi nella Regione e fuori Regione, Anatomia patologica, registri di mortalità, file delle prestazioni ambulatoriali. Tali fonti hanno caratteristiche e origine diverse: il registro di mortalità è direttamente prodotto dal registro (vedi scheda n. 2.003), altre (SDO, prestazioni ambulatoriali) sono fornite dalla Regione Piemonte già standardizzate, altre ancora (Anatomia patologica) richiedono la raccolta capillare presso tutti i servizi regionali e un pretrattamento per standardizzarne e codificarne le informazioni.

Gli archivi così costituiti vengono sottoposti a record linkage per unificare le informazioni relative ai singoli pazienti e, quindi, per individuare i casi di neoplasia.

Il controllo anagrafico dei casi individuati, e quindi la verifica della loro appartenenza alla popolazione in esame, viene effettuato attraverso l'anagrafe regionale degli assistiti.

I casi individuati vengono poi revisionati e certificati da parte di operatori esperti e supervisionati da personale medico; nei casi più complessi si effettua la consultazione della cartella clinica. Infine, a scopo complementare vengono consultate ulteriori fonti quali, per esempio, l'archivio regionale delle autorizzazioni per le cure all'estero e l'archivio della fondazione FARO.

Le informazioni raccolte e le regole di registrazione sono quelle determinate dalle convenzioni internazionali dei Registri Tumori. La codifica nosografica avviene tramite l'uso della CIM-O, III edizione.

Gli indicatori di completezza e di qualità sono regolarmente calcolati secondo le norme internazionali. I risultati fin qui ottenuti sono relativi all'incidenza nel comune di Torino dal 1985 al 2012 e 500

pubblicati sul sito web del CPO, nella sezione Dati - Registro tumori e all'Area Metropolitana di Torino nel quinquennio 2008-2012. Per quanto concerne l'intera regione è in corso il trattamento degli archivi del biennio 2013-2014 e si prevede di produrre i dati di incidenza del 2013 nel 2018.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Per quanto concerne l'Area Metropolitana di Torino e la provincia di Biella è stata completata la registrazione del quinquennio di incidenza tumorale relativa agli anni 2008-2012 e sono stati pubblicati dalla IARC per la pubblicazione nella XI edizione di Cancer incidence in five continents.

Gli indicatori d'incidenza sopravvivenza, prevalenza, mortalità sono aggiornati periodicamente e pubblicati sul sito del CPO.

### **Collaboratori**

Silvia Patriarca, Stefano Rosso, Rossana Prandi, Franca Gilardi, Paola Busso, Irene Sobrato, Lidia Sacchetto, Simona Andreone, Adriano Giacomini (†).

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO. Gli studi collaborativi prevedono unicamente un rimborso spese per la partecipazione alle riunioni di coordinamento e per l'invio del materiale.

### **Pubblicazioni**

- Bray F, Colombet M, Mery L, et al , editors (2017) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. (<http://ci5.iarc.fr>)
- Busco S, Buzzoni C, Mallone S, et al. Italian cancer figures - Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev* 2016; 40: 1-120.
- Dal Maso L, Terracini B, Mosso ML, Buzzoni C; AIRTUM Working Group. Hodgkin lymphoma in Italian children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2016; 40: 382.
- Crocetti E, Buzzoni C, AIRTUM Working Group. The contribution of the Italian association of cancer registries (AIRTUM). *Epidemiol Prev* 2016; 40: 28-30.
- Gavin A, Rous B, Marcos-Gragera R, et al. Towards optimal clinical and epidemiological registration of haematological malignancies: Guidelines for recording progressions, transformations and multiple diagnoses. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1109-22 (IF 4.819).
- Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, et al. The European Cancer Observatory: A new data resource. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1131-43. (IF 5.417)
- Rosso S, Zanetti R. Quality of information and cancer care planning in China: a commentary to the report of cancer incidence and mortality in China. *Ann Transl Med* 2014; 2: 66.
- Zanetti R, Schmidtman I, Sacchetto L, et al. Completeness and timeliness: Cancer registries could/should improve their performance. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1091-8. (IF 5.417)
- Berwick M, Reiner AS, Paine S, et al. Sun Exposure and Melanoma Survival: A GEM Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 2145-52.
- Zanetti R, Sera F, Sacchetto L, Coebergh JW, Rosso S. Power analysis to detect time trends on population-based cancer registries data: When size really matters. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1082-90. (IF 5.417)
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds (2013) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr>

## **Sopravvivenza: aggiornamento del follow-up, analisi, divulgazione dei risultati e contributi a studi collaborativi**

**Responsabile del progetto Roberto Zanetti**

**Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

L'analisi di sopravvivenza tumorale, quando condotta a livello di popolazione, misura l'efficacia del sistema sanitario nell'area geografica di riferimento: per questo motivo rientra i compiti principali dei registri tumori ed è una delle attività svolte in maniera continuativa dal CPO Piemonte.

Obiettivo immediato è l'aggiornamento periodico delle informazioni sull'esistenza in vita dei casi incidenti in maniera da poter valutare, nel caso della città di Torino in cui i primi casi risalgono al 1985, anche l'andamento temporale dei tassi di sopravvivenza; nel caso, invece, dell'Area Metropolitana poter fornire un primo quadro di tale indicatore.

In merito alla sopravvivenza, il Registro Tumori effettua una collaborazione con gli studi EURO CARE, ITACARE, ITAPREVAL e IMPATTO e invia periodicamente i dati aggiornati, alimentando la banca dati AIRTum.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il follow-up si attua mediante una prima fase di linkage automatico con gli archivi anagrafici e del censimento. Gli strumenti di linkage sono stati perfezionati nel corso del 2004 e attualmente vengono identificati automaticamente i casi deceduti ed emigrati. Per i casi deceduti si procede all'identificazione delle cause di morte presso l'archivio di mortalità regionale del Registro. Tale procedura si avvale parzialmente per le cause tumorali di software dedicato, mentre procede manualmente per le altre cause.

I casi emigrati attivano una richiesta d'esistenza in vita presso i comuni di emigrazione. Nelle analisi vengono misurate la sopravvivenza "osservata" che esprime il dato grezzo ed è calcolata secondo il metodo attuariale e la sopravvivenza "relativa", calcolata secondo il metodo Pohar-Perme, che elimina l'effetto della mortalità competitiva dovuta ad altre cause. Nelle analisi sono inclusi anche casi a insorgenza recente con un follow-up inferiore a cinque anni. Questo si traduce in una stima meno robusta, ma più sensibile ai miglioramenti di sopravvivenza avvenuti negli ultimi anni e, di conseguenza consente una valutazione più tempestiva degli interventi sanitari.

I dati vengono poi inviati alla banca dati AIRTum ed EURO CARE per le analisi congiunte. La partecipazione agli studi collaborativi prevede inoltre l'impegno, come autori ed editori, dei ricercatori del Registro Tumori Piemonte nelle fasi di progettazione, analisi e pubblicazione dei risultati degli studi stessi.

Nel 2018 sono previsti l'aggiornamento periodico e l'invio al database AIRTum.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

L'attività è da considerarsi routinaria per quanto attiene la rilevazione delle caratteristiche cliniche e il

record linkage con la mortalità tumorale. Il record linkage con l'anagrafe e il follow-up postale hanno cadenza biennale.

Nel 2016 è stato completato il follow-up al 31.12.2015 di tutti i casi incidenti dal 1985 al 2012 e i dati sono stati pubblicati sul sito CPO. Alla pagina <http://www.cpo.it/it/articles/show/incidenza-mortalita-sopravvivenza-e-prevalenza-2012-citta-di-torino/> si possono trovare i dati relativi alla città di Torino, suddivisi in sopravvivenza dei casi dell'ultimo trienni di incidenza, sopravvivenza di tutti i casi e andamento temporale). Alla pagina <http://www.cpo.it/it/articles/show/incidenza-2008-2012-mortalita-sopravvivenza-e-prevalenza-area-metropolitana-di-torino/> si trovano invece i primi dati della sopravvivenza tra i pazienti residenti nell'Area Metropolitana di Torino relativi ai casi incidenti nel quinquennio 2008-2012.

### **Collaboratori**

Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Franca Gilardi, Paola Busso, Irene Sobrato, Lidia Sacchetto.

### **Risorse e finanziamento**

Questa attività fa parte delle rilevazioni e statistiche routinarie del Registro Tumori Piemonte. Gli studi collaborativi prevedono unicamente un rimborso spese per la partecipazione alle riunioni di coordinamento e per l'invio del materiale.

### **Pubblicazioni**

Le analisi di sopravvivenza sono pubblicate e periodicamente aggiornate sui siti [www.cpo.it](http://www.cpo.it) e [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it).

- Trama A, Botta L, Foschi R, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet Oncol* 2016; 17: 896-906.
- Taylor NJ, Thomas NE, Anton-Culver H, et al. Nevus count associations with pigmentary phenotype, histopathological melanoma characteristics and survival from melanoma. *Int J Cancer* 2016; 139: 1217-22.
- Orlow I, Reiner AS, Thomas NE, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. *Carcinogenesis* 2016; 37: 30-8.
- Maso LD, Suligoi B, Franceschi S, et al. Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986-2005: a population-based estimation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66: 428-35. (IF 4.394)
- Taylor NJ, Reiner AS, Begg CB, et al. Inherited variation at MC1R and ASIP and association with melanoma-specific survival. *Int J Cancer* 2015; 136: 2659-67. (IF 5.085)

## Registrazione della mortalità tumorale nella Regione Piemonte

Responsabile del progetto Roberto Zanetti

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Tramite l'acquisizione di copia della scheda ISTAT di decesso (o di sua equivalente trascrizione) per tutti i decessi avvenuti nei comuni della Regione Piemonte e in residenti piemontesi deceduti fuori Regione.

Si svolgono le seguenti attività:

- follow-up di mortalità dei casi incidenti;
- epidemiologia descrittiva della mortalità tumorale nella Regione;
- service di end point per la mortalità ad altri studi interni ed esterni al CPO Piemonte.

L'archivio, da alcuni anni, è utilizzato come strumento di case finding e di follow-up.

Per ragioni di omogeneità con i dati pubblicati in sede nazionale e dalle altre regioni è invece usato l'utilizzo come base per le elaborazioni statistiche descrittive della mortalità tumorale che sono state realizzate a partire dai file ISTAT. Tuttavia, dopo l'introduzione dell'ICD 10 e di sistemi automatici di codificazione, il sistema dell'ISTAT ha subito un grave rallentamento. La conseguenza di tali decisioni, per il Registro Tumori Piemonte, è che il suo archivio di mortalità deve poter essere utilizzabile come base per statistiche descrittive.

### Materiali, metodi e risultati attesi

L'archivio è alimentato da un flusso postale proveniente da comuni e Aziende Sanitarie Locali per quanto riguarda i comuni diversi da quello di Torino. Per quest'ultimo viene codificata la mortalità generale ed è acquisito direttamente un file informatizzato dai dati codificati, nell'ambito delle funzioni vicarie al Servizio di Igiene Pubblica che il Registro Tumori ha acquisito.

L'acquisizione dei dati per i residenti deceduti fuori Regione avviene per corrispondenza postale con tutti i comuni d'Italia.

Sui dati cartacei in arrivo sono eseguite le seguenti attività:

- controllo di completezza degli invii;
- codificazione nosografica e registrazione delle cause di decesso dei residenti in Torino e dei deceduti in Torino non residenti;
- registrazione delle cause di decesso per i residenti in Piemonte;
- archiviazione strutturata dei documenti cartacei per i soli residenti in Torino;
- manutenzione periodica del flusso per il recupero di eventuali dati mancanti.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

L'attività è iniziata nel 1985 ed è permanente. Nel gennaio di ogni anno viene completato il processo relativo agli invii dell'anno precedente. Entro il 1° semestre di ogni anno viene completata l'acquisizione dei casi dell'anno precedente che hanno richiesto una procedura di sollecito per il loro ottenimento; entro la fine di ogni anno vengono acquisiti i dati relativi ai decessi fuori Regione.

E' in corso di completamento l'acquisizione dei dati relativi al 2017. All'attività di routine si aggiunge la manutenzione dei flussi e l'analisi sui livelli di completezza dei flussi locali di mortalità.

L'archivio della mortalità tumorale, come di consueto è stato adoperato nel 2017 per rispondere a esigenze informative (generalmente in termini di follow-up di pazienti) da parte di clinici e operatori di prevenzione, alle quali si è risposto con tempestività e con tassi di completezza varianti dal 95 al 100%.

### **Collaboratori**

Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Adriano Giacomini (†).

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

Gli indicatori di mortalità sono pubblicati e periodicamente aggiornati sul sito del CPO.

- Zanetti R, Sacchetto L, Calvia M, et al; and the Eurocourse WP3 Working Group. Economic evaluation of cancer registration in Europe. *J Registry Manag* 2014 Spring; 41: 31-7.
- Zanetti R, Sera F, Sacchetto L, Coebergh JW, Rosso S. Power analysis to detect time trends on population-based cancer registries data: When size really matters. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1082-90.

## Follow-up della coorte EPIC-Torino: end point di stato in vita, causa di morte e incidenza tumorale

Responsabile del progetto Roberto Zanetti

Coordinamento Studio multicentrico

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Individuare la patologia incidente (distinguendola da quella prevalente) nella coorte EPIC.

Per la patologia tumorale la fonte di individuazione è l'archivio del Registro Tumori Piemonte (RTP).

I criteri sono stati definiti da un Comitato EPIC internazionale (End Points Committee).

### Materiali, metodi e risultati attesi

- "Pulizia" dei dati anagrafici dei soggetti della coorte per confronto con l'anagrafe della popolazione.
- Verifica periodica (annuale) dell'esistenza in vita dei membri della coorte attraverso il terminale dell'anagrafe; per i soggetti trasferiti, corrispondenza postale con i comuni di destinazione.
- Individuati i casi di decesso, acquisizione del certificato di morte presso l'archivio cartaceo della mortalità del RTP; per i soggetti trasferiti, procedura come sopra.
- Individuazione dei casi incidenti di patologia tumorale nell'archivio di incidenza del RTP.
- Individuazione dei casi prevalenti nell'archivio di incidenza del RTP, e attraverso l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera.
- Predisposizione dei file per l'invio dei dati al data base centrale a Lione.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

E' stato aggiornato il follow-up mediante linkage con l'incidenza tumorale nei residenti torinesi.

Le operazioni di linkage e controllo dei risultati sono programmate per il mese di ottobre.

### Collaboratori

Stefano Rosso, Carlotta Sacerdote, Laura Fiorini, Paolo Vineis.

### Risorse e finanziamento

Il progetto non è attualmente coperto da finanziamenti.

### Pubblicazioni

- McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015; 136: 2640-8. (IF 5.085).
- Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, et al. Insulin-like growth factor-I and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 976-85. (IF 4.559).

Ulteriore documentazione è indicata nella scheda "Alimentazione e rischi di cancro: studio prospettico EPIC".



## Registro Tumori Infantili del Piemonte

**Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Si tratta di un'attività routinaria condotta per la sorveglianza epidemiologica della frequenza dei tumori infantili e della loro prognosi. I principali obiettivi sono:

- sorveglianza sull'incidenza di tumore infantile in Piemonte;
- analisi dei trend temporali e spaziali dell'incidenza;
- studio della sopravvivenza;
- studio della frequenza di secondi tumori;
- studio della mortalità per causa dei lungo sopravvissuti.

### Materiali, metodi e risultati attesi

I casi di tumore incidenti in soggetti di età compresa tra 0 e 19 anni residenti in Piemonte vengono rilevati a cadenza biennale. La rilevazione dei casi fino a 15 anni è iniziata nel 1965 ed è stata estesa ai 19 anni nel 2000, a fronte di un progressivo spostamento del limite superiore dell'età di ricovero in strutture pediatriche per malattie più frequenti nel bambino che nel giovane adulto, come, nello specifico, i tumori pediatrici.

Attualmente la rilevazione è svolta in modo passivo, a partire dagli archivi elettronici delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), dai referti delle Anatomie patologiche degli ospedali piemontesi e dalla mortalità regionale. Vengono inoltre consultate le richieste di cure all'estero e le richieste di esenzione ticket per patologia tumorale. Infine, si effettua il confronto con il registro ospedaliero dell'Associazione Italiana Ematologi e Oncologi Pediatrici (AIEOP). Per ciascun caso viene periodicamente accertato lo stato in vita presso il comune di residenza.

I tumori multipli vengono accertati nello stesso modo dei nuovi casi incidenti.

Sui casi rilevati vengono calcolati tassi di incidenza e di mortalità e probabilità cumulative di sopravvivenza.

Le attività vengono svolte con una sequenza biennale e sono ripetute periodicamente. Nel 2018 sarà completata la rilevazione dei casi incidenti nel 2012-2013.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Negli ultimi anni i dati del Registro Tumori Infantili (RTI) hanno permesso di valutare (ed escludere) segnalazioni giunte al CPO di aumento della frequenza di tumori in comuni del Piemonte e di cluster tumorali.

Il registro partecipa agli studi nazionali e internazionali EUROCARE e ACCIS (banca dati sui tumori infantili presso la IARC) sull'epidemiologia descrittiva e sulla sopravvivenza dei tumori infantili e il progetto RARECARE sui tumori rari in Europa. Il RTI partecipa, inoltre, a un gruppo di lavoro europeo denominato PanCare per lo studio degli effetti a lungo termine dei trattamenti del tumore pediatrico.

### **Collaboratori**

Daniela Alessi, Maria Luisa Mosso, Vanda Macerata, Milena Maule, Benedetto Terracini, Corrado Magnani, Franco Merletti.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Ricerca Sanitaria Finalizzata - Regione Piemonte.

### **Pubblicazioni**

- Terracini B, Alessi D, Isaevska E, et al. Hospitalizations in Pediatric and Adult Patients for All Cancer Type in Italy: The EPIKIT Study under the E.U. COHEIRS Project on Environment and Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14, 495. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(8).
- Isaevska E, Manasievska M, Alessi D, et al. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in Piedmont, 1967-2011. *PLoS One* 2017; 12: e0181805.
- Matz M, Coleman MP, Carreira H, et al. Worldwide comparison of ovarian cancer survival: Histological group and stage at diagnosis (CONCORD-2). *Gynecol Oncol* 2017; 147: 725.
- Matz M, Coleman MP, Sant M, et al. The histology of ovarian cancer: Worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol* 2017; 147: 726.
- Coviello V, Buzzoni C, Fusco M, et al. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 1-244.
- Francisci S, Guzzinati S, Dal Maso L, et al. An estimate of the number of people in Italy living after a childhood cancer. *Int J Cancer* 2017; 140: 2444-2450.
- AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev* 2016 ; 40: 1-120.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010.

## Qualità di vita dei lungo-sopravvissuti dopo tumore infantile

**Responsabile del progetto** Carlotta Sacerdote

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

La prognosi dei bambini affetti da tumore maligno è migliorata in modo sensibile negli ultimi tre decenni. Il Registro dei Tumori Infantili (RTI) del Piemonte rileva casi incidenti di tumori maligni dal 1965 e costituisce una base dati unica per questo progetto il cui obiettivo è fornire informazioni sugli effetti a lungo termine della patologia e delle terapie nonché sulla qualità di vita delle persone adulte guarite da una neoplasia insorta prima del compimento del 19° anno di vita in termini di raggiungimento delle traiettorie sociali e accesso ai servizi sanitari.

Diversi studi sono stati condotti per indagare i vari aspetti che concorrono alla definizione di qualità di vita dell'individuo, quali scolarità, impiego, fertilità, sviluppo di patologie a lungo termine (compresi secondi tumori).

### Materiali, metodi e risultati attesi

Sono stati studiati alcuni indicatori dell'inserimento sociale: in particolare la frequenza dei matrimoni/convivenze e la fertilità, il titolo di studio, l'attività lavorativa e gli effetti a distanza delle cure e della malattia dei lungo-sopravvissuti a tumore presenti nell'archivio RTI del Piemonte.

Le informazioni necessarie per gli studi sulla qualità di vita dei lungo-sopravvissuti sono state raccolte utilizzando diverse fonti:

- uffici anagrafe dei comuni di residenza;
- link con i dati dei censimenti (disponibili per i residenti in Torino);
- invio di un apposito questionario per la valutazione della qualità di vita (HUI Index) ai sopravvissuti e di uno ai loro medici di medicina generale, contenente domande su stato di salute e inserimento sociale;
- link con i database elettronici delle schede di dimissione ospedaliera per la valutazione di numero di ricoveri e causa di ricovero.

Lo studio punta a valutare la qualità di vita, l'inserimento sociale e lo studio della morbilità per causa dei lungo-sopravvissuti rispetto a coetanei nella Regione Piemonte o rispetto alla popolazione italiana/europea.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Nel corso del 2005 è stata completata la raccolta dei questionari con una rispondenza dei pazienti e dei medici di circa il 72%, nel 2005 si è proceduto alle analisi dei fattori legati alla rispondenza ai questionari e nel 2006 si è proceduto all'analisi dei questionari.

Sono state pubblicate l'analisi su fertilità e matrimoni, e su determinanti socio-demografici della rispondenza all'inchiesta tramite questionario.

E' in corso di pubblicazione l'analisi della scolarità e inserimento lavorativo e della morbilità rilevata tramite le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

### **Collaboratori**

Daniela Alessi, Milena Maule, Franco Merletti, Maria Luisa Mosso, Tiziana Rosso.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Maule M, Zugna D, Migliore E, et al. Surviving a childhood cancer: impact on education and employment. *Eur J Cancer Prev* 2016 Apr 29.
- Pivetta E, Maule MM, Pisani P, et al. Marriage and parenthood among subjects cured of childhood cancer: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica* 2011; 96: 744-51.

## Produzione di indicatori di prevalenza dei tumori nella popolazione torinese

Responsabile del progetto Roberto Zanetti

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Obiettivo primario del progetto è di disporre di indicatori di prevalenza a fini di valutazione generale di impatto e di programmazione sanitaria.

In Europa, come si può vedere dai dati finora pubblicati da IARC, IACR e dal Progetto Europrevail, la variabilità della prevalenza è maggiore di quelle dell'incidenza e della sopravvivenza. Ciò è dovuto al fatto che la prevalenza è determinata dalle altre due grandezze, ma ancor più dalla struttura per età della popolazione e dalla mortalità generale. Pertanto è importante disporre di misure di prevalenza luogo e tempo specifiche.

Il Registro Tumori Piemonte dispone oggi di dati con un rinculo temporale di 27 anni, per la città di Torino, il che consente di calcolare per tutte le sedi tumorali la prevalenza a 20 anni dalla diagnosi; per molte sedi tumorali e in particolare per quelle a maggiore letalità, ciò esaurisce il totale della prevalenza.

Le misure consentono, inoltre, un raffronto con i risultati dei metodi di stima, che sono invece applicati per il resto delle popolazioni osservate, e quindi una validazione di essi.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Da un punto di vista operativo, la misura della prevalenza richiede la completa verifica di esistenza in vita di tutta la coorte dei casi registrati presenti nell'archivio a una determinata data. Le procedure sono quindi largamente comuni a quelle per la determinazione della sopravvivenza.

Comune a entrambi, inoltre, è anche il potenziale studio dei casi lungo-sopravvivenenti dopo una diagnosi di tumore ad alta letalità, dietro la quale si cela una parte di errori diagnostici di falsa positività.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

L'attività è da considerarsi routinaria. Nel 2017 sono stati aggiornati i follow-up al 31/12/2015.

### Collaboratori

Franca Gilardi, Paola Busso, Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Lidia Sacchetto.

### Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### Pubblicazioni

Gli indicatori di prevalenza sono pubblicati e periodicamente aggiornati sul sito del CPO.

- De Angelis R, Guzzinati S, Dal Maso L, Fusco M; AIRTUM Working Group. In Italy, 800,000 people aged 75 years and older live with cancer (15% of the population of the same age). *Epidemiol Prev* 2013; 37: 92.

- Crocetti E, De Angelis R, Buzzoni C, et al; AIRTUM Working group. Cancer prevalence in United States, Nordic Countries, Italy, Australia, and France: an analysis of geographic variability. *Br J Cancer* 2013; 109: 219-28.

## I tumori nella popolazione immigrata in Piemonte dall'estero. Stima della frequenza nel prossimo decennio

Responsabile del progetto Roberto Zanetti

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

La presenza straniera in Piemonte ha assunto dimensioni rilevanti a partire dagli anni Novanta, e in particolare nell'area metropolitana di Torino ha raggiunto i 221.961 abitanti nel 2016.

E' quindi importante stimare i fabbisogni assistenziali oncologici della popolazione immigrata, in termini sia di prevenzione primaria sia di diagnosi precoce, nonché di trattamento e di riabilitazione.

Il progetto persegue i seguenti obiettivi:

- monitorare le fonti per la stima delle popolazioni immigrate, per area di origine;
- individuare i casi di tumore negli immigrati;
- acquisire elementi per il calcolo dei rischi tumorali di base a seconda delle zone di provenienza delle popolazioni immigrate (Paesi dell'Est europeo, Africa del Nord e Sud America);
- analizzare gli elementi di possibile modificazione dei profili di rischio in conseguenza della migrazione e dell'inserimento nella società ospite;
- calcolare le frequenze attese di incidenza, mortalità e prevalenza per i diversi tumori nelle differenti componenti della popolazione immigrata.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Le popolazioni di riferimento sono quelle fornite dall'anagrafe regionale assistiti. La base di dati è quella dei casi registrati tra i residenti in Piemonte. I cittadini stranieri vengono identificati sulla base del codice fiscale e i casi incidenti sono classificati come nati: in Italia, in Paesi a sviluppo avanzato (PSA), Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) in questi ultimi, quando la loro numerosità lo consente, vengono ulteriormente classificati a seconda delle aree di provenienza.

Le frequenze attese vengono calcolate secondo diversi scenari: di evoluzione del rischio di base e del rischio legato all'ambientamento; di tendenza dei flussi migratori; di evoluzione delle politiche migratorie (ad es. ricongiungimenti famigliari); di invecchiamento della popolazione immigrata.

Dalle prime analisi risulta che il tasso di incidenza per tutti i tumori, in entrambi i sessi, è superiore nei nati in Italia e nei Paesi a sviluppo avanzato rispetto a quello dei nati nei Paesi a forte pressione migratoria. Tale differenza si mantiene costante negli anni. Nel sesso maschile l'incidenza dei tumori più frequenti è confrontabile e non si osservano sostanziali differenze tra gli immigrati e gli italiani; nelle donne, invece, la principale differenza si evidenzia nel tumore della cervice uterina, molto più frequente nella popolazione femminile straniera rispetto a quella italiana.

Sono in corso le analisi per il calcolo dei rischi tumorali di base a seconda delle zone di provenienza delle popolazioni immigrate che ci si propone di completare nel corso del 2018.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Prosegue la caratterizzazione dei casi incidenti a seconda dell'area di nascita, preliminare alle future analisi di trend rispetto ai vari parametri indicati sopra. Collegata a questo studio si svolge anche

un'attività di cooperazione con i registri tumori del magrebini, finalizzata a uniformare le procedure in maniera da poter confrontare al meglio la frequenza tumorale tra immigrati e residenti nei Paesi di origine che è proseguita nel 2017 e ci si propone di continuare anche nel 2018.

### **Collaboratori**

Silvia Patriarca, Livia Giordano, Stefano Rosso, Paola Busso, Irene Sobrato, Lidia Sacchetto.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Rosso S, Zanetti R. Quality of information and cancer care planning in China: a commentary to the report of cancer incidence and mortality in China. *Ann Transl Med* 2014; 2: 66.

## Indicatori di processo e di risultato dei programmi di screening

**Responsabile del progetto Roberto Zanetti**

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

Il ruolo del Registro Tumori Piemonte (RTP), nell'ambito dell'attività di prevenzione secondaria, si rivolge in particolare alla valutazione di efficacia, a livello di popolazione, dello screening stesso.

Il RTP, in particolare, è fondamentale per l'individuazione dei casi di intervallo e per valutare le differenze tra i casi screen detected e i casi a insorgenza clinica. E' altresì indispensabile per valutare i trend di incidenza e di mortalità in funzione della diffusione dello screening oncologico effettuato sia attraverso il programma regionale Prevenzione Serena sia attraverso lo screening spontaneo.

Per fare ciò il RTP ha sempre collaborato con i tre programmi di screening torinese. L'obiettivo attuale è di estendere tale collaborazione all'intero programma di screening su scala regionale. Tale obiettivo consegue all'estensione della registrazione tumorale che proprio dalla necessità di valutare il programma di screening piemontese ha tratto una delle sue più importanti motivazioni.

### Materiali, metodi e risultati attesi

Le neoplasie della mammella, della cervice uterina e del colon-retto, che sono oggetto dei programmi di screening organizzati, sono esaminate più approfonditamente già nell'atto della registrazione dell'incidenza.

Per queste neoplasie vengono sistematicamente raccolte delle informazioni aggiuntive necessarie a stabilire lo stadio del tumore alla diagnosi e a definire l'iter diagnostico e le terapie praticate. Si prende nota, inoltre, di numerosi fattori prognostici, diversi da tumore a tumore.

Inoltre, sempre nell'ambito della valutazione di efficacia dello screening, sono oggetto di rilevazione sistematica anche le lesioni precancerose della cervice uterina, a partire dalle CIN III.

I casi registrati e le informazioni raccolte alimentano il database del RTP e vengono trasmesse, quando richieste, ai tre programmi di screening. Viene poi effettuato da parte dei programmi di screening un record-linkage con i loro archivi e, ai casi incidenti, viene aggiunto lo stato di screening. In questo modo vengono identificati i casi di intervallo e viene ampliato il corredo di informazioni dei casi screen-detected.

I dati così raccolti, per quanto riguarda i carcinomi della mammella e della cervice uterina, partecipano agli studi collaborativi IMPATTO. Per quanto riguarda il carcinoma del colon-retto i dati sono stati inviati all'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTum) per uno studio collaborativo nazionale.

Nel 2018 ci si propone di trasmettere gli anni d'incidenza fino al 2014.

### Stato di avanzamento al 31/12/2017

Sono stati trasmessi ai programmi di screening e analizzati secondo i criteri suddetti i seguenti database:

- colon-retto: anni di incidenza 1998-2012;

- collo dell'utero: anni di incidenza 1985-2012;
- mammella: anni di incidenza 1988-2012.

### **Collaboratori**

Silvia Patriarca, Stefano Rosso, Paola Busso, Franca Gilardi, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Lidia Sacchetto.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

### **Pubblicazioni**

- Serraino D, Gini A, Taborelli M, et al. Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy. *Prev Med* 2015; 75: 56-63. (IF 3.086).
- Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, et al. Informed Cytology for Triaging HPV-Positive Women: Substudy Nested in the NTCC Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(2). (IF 12.583).
- Senore C, Bonelli L, Sciallero S, et al. Assessing Generalizability of the Findings of Sigmoidoscopy Screening Trials: The Case of SCORE Trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107. (IF 15.161).
- Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P, et al. Screening patterns within organized programs and survival of Italian women with invasive cervical cancer. *Prev Med* 2013; 57: 220-6.
- Foca F, Mancini S, Bucchi L, et al. Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer* 2013; 119: 2022-8.
- Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 168-176.

## **Stima dell'incidenza, prevalenza e sopravvivenza dei principali tumori in Piemonte**

**Responsabile del progetto Stefano Rosso**  
**Coordinamento CPO Piemonte**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

La realizzazione della copertura della registrazione dei tumori per l'intero territorio piemontese renderebbe superflue le stime così come sono state realizzate in passato. Tuttavia, vista la relativa elevata latenza nella produzione delle misure osservate, si propongono proiezioni per l'anno corrente o a breve periodo con medesimo dettaglio geografico.

Il progetto prevede, con tecniche statistiche differenti a seconda dell'indicatore considerato, la proiezione, per l'anno corrente o per brevi periodi successivi, dell'incidenza, prevalenza e sopravvivenza tumorale nelle Aziende Sanitarie Locali (ASL) e/o Poli Oncologici e/o macro aree sub-regionali, con riferimento geografico dipendente dalla stabilità statistica delle stime stesse.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Le proiezioni vengono affrontate con tecniche differenti.

Incidenza e mortalità - Le proiezioni dell'incidenza sono calcolate per i principali tumori adottando modelli di trend che tengono conto dell'effetto età-periodo-coorte. Per i denominatori si utilizzano quindi le proiezioni ufficiali pubblicate dall'ISTAT per gli aggregati regionali ed ex provinciali. Per gli aggregati geografici non considerati dalle proiezioni ISTAT si riproporzionano rispetto ai dati storici osservati.

Sopravvivenza - Le proiezioni di sopravvivenza vengono derivate dal rapporto mortalità incidenza come stimato dalle proiezioni effettuate al passo precedente.

Prevalenza - Con i risultati delle proiezioni d'incidenza, mortalità e sopravvivenza è quindi possibile stimare la prevalenza con modelli ricorsivi che tengano conto dei diversi profili di rischio delle coorti che compongono le popolazioni per gli anni oggetto di stima.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Le proiezioni saranno disponibili per l'anno 2020 alla fine del 2018, mentre rimangono in pubblicazione le stime effettuate per il 2015.

### **Collaboratori**

Paola Busso, Irene Sobrato, Franca Gilardi, Rossana Prandi, Silvia Patriarca, Roberto Zanetti.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

**Pubblicazioni**

<http://www.cpo.it/it/articles/show/stime-dei-tumori-in-piemonte-nel-2015/>

## **PanCareSurFup. Follow-up e assistenza a lungo termine dei sopravvissuti a tumore in età pediatrica (0-19 anni)**

**Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote**

**Coordinamento CPO Piemonte**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

La popolazione dei guariti da tumore in età pediatrica è in aumento; si stima che nel mondo occidentale un giovane adulto su 750 sia sopravvissuto a un tumore infantile. L'aumento dei lungosopravvissuti è riferibile ai continui miglioramenti dell'efficacia delle terapie oncologiche pediatriche, che tuttavia possono produrre complicanze tardive.

Tali complicanze sono state poco studiate in passato a causa della rarità della malattia pediatrica e della bassa proporzione di pazienti che raggiungevano l'età adulta. Con il recente aumento dei sopravvissuti è diventato prioritario lo studio dei loro bisogni, in modo da offrire eventuali interventi di prevenzione primaria e secondaria delle complicazioni tardive.

Inoltre, è possibile studiare effetti tardivi di diversi regimi di chemioterapia e radioterapia e della loro interazione, nonché relazioni dose-risposta che possono informare il settore dell'oncologia pediatrica al fine di sviluppare protocolli terapeutici meno aggressivi.

L'obiettivo dello studio PanCareSurFup è valutare morbilità e mortalità per causa nei sopravvissuti a tumore in età pediatrica in Europa. Inoltre, lo studio ha lo scopo di stimare l'incidenza di cardiopatie e secondi tumori primitivi in funzione dei trattamenti antineoplastici ricevuti in età pediatrica.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il Registro Tumori Infantili (RTI) del Piemonte con circa 3mila lungosopravvissuti è uno dei centri partecipanti allo studio ed è il centro coordinatore delle coorti italiane dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTum). RTI insieme ad AIRTUM e alle coorti cliniche italiane ha contribuito a creare una coorte europea di sopravvissuti a tumore in età infantile di circa 115mila soggetti. All'interno della coorte europea sono stati innestati due studi caso-controllo su cardiopatie e secondi tumori primitivi. La morbilità è stata rilevata attraverso l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e la consultazione della documentazione clinica, la mortalità per causa è già rilevata routinariamente dall'RTI.

Per gli studi caso-controllo si stanno reperendo i dati di trattamento per il tumore pediatrico; a questo scopo è stata avviata una collaborazione con i centri specializzati Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Nel 2012-2013 sono stati effettuati i passaggi necessari alla costituzione della coorte italiana eliminando i soggetti doppi fra coorti cliniche e coorti di popolazione. E' stata quindi costituita la coorte dei lungosopravvissuti dell'AIRTum per la quale sono stati identificati gli outcome principali: mortalità e secondi tumori.

Inoltre, è stata costituita la coorte dell'RTI del Piemonte per la quale sono stati identificati anche i casi di patologie cardiovascolari.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Lo studio si è concluso ufficialmente nel gennaio 2017 ma sono in corso le analisi dei dati ed è previsto un piano triennale di pubblicazioni. E' stata formata la coorte piemontese ed è stato completato il follow-up per stato in vita e causa di morte al 2012, raggiungendo una completezza superiore al 90%. E' stata effettuata la validazione dei casi di malattie croniche (in particolare cardiovascolari).

### **Collaboratori**

Daniela Alessi, Maria Luisa Mosso, Vanda Macerata, Milena Maule, Benedetto Terracini, Franco Merletti.

### **Risorse e finanziamento**

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Ricerca Sanitaria Finalizzata, UE FP7-HEALTH-2010.

### **Pubblicazioni**

- Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of Subsequent Bone Cancers Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110.
- Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, et al. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Nov 20. doi: 10.1093/jnci/djx235.
- Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, et al. Late Cardiac Events after Childhood Cancer: Methodological Aspects of the Pan-European Study PanCareSurFup. *PLoS One* 2016; 11: e0162778.

## **Classificazione TNM dei tumori maligni, VIII edizione 2017: edizione italiana e sua promozione**

**Responsabile del progetto Roberto Zanetti**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

L'Unione Internazionale contro il Cancro (UICC) ha pubblicato l'VIII edizione della classificazione TNM dei tumori maligni. La nuova pubblicazione presenta sette nuove classificazioni, alcune sostanziali revisioni e diversi aggiornamenti delle regole di stadiazione dei tumori.

La principale novità, anticipata in parte nell'edizione precedente, è l'introduzione di nuovi elementi prognostici nella classificazione. Nell'ultima edizione si prosegue dunque su questa strada, riservando il termine "stadio" alla sola descrizione dell'estensione anatomica della neoplasie e utilizzando il termine "gruppo prognostico" quando vengono inclusi altri fattori prognostici, come per esempio il tipo istologico (tumori dell'esofago e della tiroide), l'età (tiroide), l'eziologia (tumori dell'orofaringe HPV correlati). Per ogni sede, poi, viene proposta una griglia dei fattori prognostici.

Inoltre, in questa edizione, sono stati introdotti due nuovi capitoli: il primo riguarda esclusivamente i registri tumori e si riferisce all'uso del TNM "essenziale", il secondo riguarda invece i tumori pediatrici. Si tratta, quindi di un'edizione profondamente innovativa: obiettivo del progetto è accelerarne la conoscenza e la diffusione nel nostro Paese.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il Registro Tumori Piemonte si occupa della promozione della VIII edizione della classificazione TNM dei tumori maligni curandone la traduzione italiana, in accordo con gli autori del testo inglese e con il comitato italiano per il TNM e collaborando con l'editore italiano, e annunciando l'uscita dell'edizione italiana attraverso la comunicazione a congressi di società scientifiche e short communications a riviste.

Gli ambiti in cui tale materia è di interesse sono principalmente quelli dell'oncologia, dell'anatomia patologica e dell'epidemiologia dei tumori. Nel mondo dei registri tumori, in particolare, va segnalata la presenza di una nuova sezione dedicata al TNM condensed e deve essere promossa la registrazione dell'edizione di riferimento quando si conducano analisi per stadio delle neoplasie per evitare di inficiare la qualità dei dati confondendo casistiche stadiate con parametri differenti.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

L'edizione inglese è del dicembre 2016. Nel corso del 2017 è stata realizzata la traduzione in italiano supervisionata dal Registro Tumori Piemonte. Tempestivamente, sempre nel 2017 si è svolta l'attività di diffusione e promozione in Italia.

### **Collaboratori**

Silvia Patriarca, Stefano Ferretti, Antonino Carbone, Paola Cassoni.

### **Risorse e finanziamento**

Non sono previsti finanziamenti.

### **Pubblicazioni**

- TNM Classification of Malignant Tumours, eight edition. Brierley J.D, L., Gospodarowicz M., Wittekind C. eds., 2017 UICC, Wiley Blackwell. UICC Unione Internazionale contro il cancro: TNM Classificazione dei Tumori Maligni, settima edizione 2009 Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. eds., edizione italiana a cura di A. Carbone e R. Zanetti, Raffaello cortina Editore.
- Patriarca S, Ferretti S, Zanetti R. TNM Classification of malignant tumours - Eighth edition: which news? *Epidemiol Prev* 2017; 41: 140-143.
- Bertero L, Massa F, Metovic J, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch* 2017 Dec 5.

## Uso dei dati epidemiologici per la programmazione e la valutazione dell'assistenza oncologica

Responsabile del progetto **Giovannino Ciccone**

Coordinamento CPO Piemonte

### Obiettivi generali e descrizione del progetto

L'obiettivo principale di questo filone di attività è quello di svolgere un ruolo di interfaccia tra le diverse attività del CPO Piemonte con maggiori implicazioni per la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e le istituzioni di governo della Rete stessa, gli operatori coinvolti e i cittadini-utenti della Rete.

Tra le funzioni specifiche sono previste:

- elaborazioni periodiche di indicatori descrittivi dell'assistenza oncologica regionale;
- messa a punto di un sistema di valutazione degli esiti assistenziali;
- conduzione di analisi mirate e studi di audit su aspetti specifici, con lo scopo di fornire evidenze utili ai fini della valutazione e della programmazione.

### Materiali, metodi e risultati attesi

1. Il CPO rende disponibili, attraverso il proprio sito web, nella sezione Dati, una serie di informazioni epidemiologiche, con aggiornamenti periodici, al fine di supportare l'attività di programmazione assistenziale.

In particolare, si prevede la produzione di tabelle sui ricoveri (come attività ospedaliera e come tassi di ospedalizzazione), sulle prestazioni di radioterapia, sugli esami PET e sulla chemioterapia ambulatoriale.

Tutti i dati elaborati finora sono disponibili in forma di tabelle, scaricabili in locale in formato Excel 2003.

2. Vengono elaborati indicatori di processo e di esito, in linea con l'impianto analitico previsto dal Programma Nazionale Esiti (PNE), relativi ai nuovi casi di tumore tra i residenti in Piemonte, con l'obiettivo di approfondire e integrare i risultati del PNE e sviluppare degli indicatori compositi.

Il sistema di monitoraggio si basa sui dati amministrativi correnti. Sono state prodotte elaborazioni per: tumori dell'apparato gastro-intestinale, sistema nervoso centrale, polmone e vescica.

3. Nel corso degli ultimi anni è stata condotta la ricostruzione del percorso assistenziale per i principali tumori (mammella, polmone, colon-retto, prostata), con lo scopo di valutare eventuali disomogeneità territoriali, tra istituti e soprattutto per valutare le modificazioni temporali di diversi indicatori di appropriatezza (rispetto alle raccomandazioni delle linee guida), di costi e di esito (complicanze, riammissioni in ospedale non programmate, mortalità) delle cure.

Nel 2018 saranno pubblicati sul sito CPO ulteriori nuovi indicatori e verranno aggiornati quelli già presenti.

Su alcune neoplasie sono in corso di progettazione degli studi di audit che utilizzeranno in modo integrato dati raccolti ad hoc con altri ricavabili dai flussi correnti e dal Registro Tumori Piemonte.

Nel corso del 2018 si prevede, inoltre, di elaborare indicatori di processo ed esito specificatamente

mirati a supportare il sistema di monitoraggio messo a punto dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

A cadenza annuale, l'aggiunta delle tabelle relative all'anno precedente avviene in primavera mentre l'aggiornamento delle tabelle relative alla mobilità passiva regionale, ai tassi di ricovero dei residenti e a elaborazioni che necessitino la disponibilità della base dati completa dei dati relativi all'assistenza fuori regione, avviene in autunno.

### **Collaboratori**

Marco Gilardetti, Eva Pagano, Rosalba Rosato, Carlotta Sacerdote, Claudia Galassi, Marisa Fiordalisse, Daniela Di Cuonzo, Ugo Casalone, Laura Crosetto, Anna Castiglione.

### **Pubblicazioni**

(cfr. anche pubblicazioni specifiche dei progetti strettamente collegati)

- Sobrero S, Pagano E, Piovano E, et al. Is Ovarian Cancer Being Managed According to Clinical Guidelines? Evidence From a Population-Based Clinical Audit. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Nov;26(9):1615-1623. PubMed PMID: 27779546.
- Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 May;142(5):1127-32. doi: 10.1007/s00432-016-2124-5. Epub 2016 Feb 10. PubMed PMID: 26860726.
- Pagano E, Di Cuonzo D, Michelis M, Galassi C, Berretto C, Ciccone G. La sorveglianza attiva come opzione di trattamento del tumore della prostata: una stima dell'impatto economico di un programma a livello regionale. *Italian Health Economics Association (AIES) - 15th Annual Conference, Venezia, 27-28 October 2014*.
- Sacerdote C, Bordon R, Pitarella S, et al. Compliance with clinical practice guidelines for breast cancer treatment: a population-based study of quality-of-care indicators in Italy. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 28.
- Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 465-72.

## **Valutazione degli esiti del programma quadriennale di formazione permanente e aggiornamento nell'ambito della Rete Oncologica sul carcinoma mammario**

**Responsabile del progetto Maria Piera Mano**

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Obiettivo del progetto è valutare nel tempo l'impatto sulla qualità dell'assistenza del programma quadriennale di formazione coordinato dal CPO Piemonte attuato tra il 2006 e il 2010.

Il programma di formazione mirava alla creazione di Unità di Senologia multidisciplinari, favorendo la costituzione di Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC), formati da specialisti che trattano un volume adeguato di pazienti.

La formazione è avvenuta all'interno dei GIC con un modello tutoriale che implica la discussione multidisciplinare di casi clinici durante tutto il percorso diagnostico-terapeutico.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il progetto prevede la valutazione della qualità dell'assistenza, utilizzando indicatori calcolati a partire dai dati ricavati da cartelle cliniche in un campione di pazienti trattate chirurgicamente per tumore della mammella in Piemonte.

Si prevede, inoltre, una nuova estrazione casuale di un campione di 800 donne con un tumore della mammella incidente operato nel 2008, selezionando i casi eleggibili dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) con gli stessi criteri adottati nel progetto già concluso.

Per ciascuna delle pazienti selezionate viene ricostruito il percorso clinico tramite le cartelle relative ai ricoveri attinenti al trattamento della lesione mammaria in studio, inserendo i dati in SQTM.

Utilizzando SQTM è possibile calcolare alcuni indicatori di qualità, correlandoli alla formazione dei singoli centri analizzati.

Inoltre, i dati vengono utilizzati per la revisione dell'incidenza a livello regionale (scheda 2.032).

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

- Marzo-giugno 2011: individuazione del campione. Selezione tramite SDO di un campione casuale di 800 pazienti fra i 50 e i 69 anni operate nel primo semestre del 2008 per un tumore della mammella. Reperimento di tutte le cartelle cliniche delle pazienti selezionate nel campione.
- Giugno-settembre 2011: inserimento dei dati. Inserimento dei dati delle cartelle cliniche nell'archivio SQTM. Verifica di qualità dei dati inseriti mediante controlli interni ed esterni.
- Settembre-dicembre 2011. Ridefnizione del campione per inserimento nuovi codici di campionamento. Invio richieste nuove cartelle.
- Anno 2012. Completamento fase di raccolta e inserimento cartelle in SQTM.
- Anno 2013. Analisi univariata dei dati ottenuti da SQTM, effettuando confronti fra gruppi.

- Analisi multivariata delle performance degli indicatori nei diversi gruppi aggiustati per i principali confondenti. Confronto tra 2002/2004 e 2008. Confronto tra casi screen-detected e non screen-detected.
- Anno 2014-2017: elaborazione dati e stesura articolo. In attesa di pubblicazione.

### **Collaboratori**

Maria Piera Mano, Simona Feira.

### **Risorse e finanziamento**

Lo studio rientra tra i progetti trasversali della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ed è finanziato con fondi regionali.

### **Pubblicazioni**

- Multidisciplinary training for Senologists: experience of the Piedmont region (poster ) Authors: Mano M.P, Bordon R, Frigerio A, Pietribiasi F, Ponti A, Rovea P, Scamuzzi M, and FIM group.

## **Programma quadriennale di formazione permanente e aggiornamento nell'ambito della Rete Oncologica sul carcinoma mammario. Progetto di creazione di un sito formativo di presentazione di casi clinici e relativo materiale bibliografico suddiviso per patologi**

**Responsabile del progetto** Maria Piera Mano

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Diffusione e applicazione delle linee guida al fine di uniformare i percorsi diagnostico-terapeutici e un miglioramento complessivo della qualità.

Costituzione di Gruppi Interdisciplinare Cure (GIC) con adeguato livello di formazione.

Monitoraggio degli indicatori di qualità attraverso la diffusione capillare di un archivio oncologico unificato (SQTM).

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

Il programma di formazione viene attuato mediante il modello tutoriale già sperimentato nel "Progetto di formazione pratica sulla tecnica del linfonodo sentinella" e nel Master di Senologia di II livello: tale modello prevede la formazione attraverso la discussione multidisciplinare "tutorata" mediante site-visit di casi clinici durante tutto il percorso diagnostico-terapeutico.

I casi possono essere inerenti a qualsiasi argomento ritenuto interessante dal punto di vista formativo.

Gli incontri hanno cadenza mensile e sono accreditati.

Tutti i casi discussi vengono inseriti sul sito didattico [www.fimcasiclinici.it](http://www.fimcasiclinici.it).

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Programma formazione: proseguimento della Formazione Interattiva Multidisciplinare (FIM) mediante:

- incontri di discussione multidisciplinare di casi clinici;
- lezioni ex-cattedra di approfondimento sugli argomenti di maggiore interesse inerenti ai casi presentati in aula; raccolta del materiale relativo alla FIM per pubblicazione sul sito didattico online;
- sito didattico in continuo aggiornamento.

Attività 2015 - Argomenti degli incontri bimestrali:

- indicatori di esito estetico e funzionale;
- workshop "Recidiva o secondo tumore: due lesioni diverse sul piano della prognosi e del trattamento";
- workshop "Sovratrattamento del cancro della mammella".

Attività 2016 - Argomenti degli incontri bimestrali:

- indicatori di esito estetico e funzionale;
- workshop "Mastectomia profilattica in pazienti ad alto rischio".

Attività 2017 - Argomenti degli incontri mensili:

- discussione casi clinici presentati dai discenti in pre e post operatorio;

- epigenetica e digiuno - Biochimica, vie molecolari e microbioma intestinale;
- tessuto adiposo e correlazione con la patologia tumorale;
- insulina, infiammazione e tumore;
- microbioma e micronutrienti: orto sinergico integrato e erbe spontanee commestibili;
- aggiornamenti multidisciplinari dal convegno St Gallen;
- aggiornamenti convegno ASCOM;
- lettura etichette;
- chemioterapia preoperatoria (neoadiuvante);
- corso teorico/pratico sull'utilizzo di SQTM: livello avanzato;
- aggiornamenti multidisciplinari dal convegno Attualità in senologia.

### **Collaboratori**

Simona Feira.

### **Risorse e finanziamento**

Lo studio rientra tra i progetti trasversali della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ed è finanziato con fondi regionali.

### **Pubblicazioni**

- Mano MP, Avalle F, Pietribiasi F. Formazione degli specialisti in senologia, AIS n. 58 - 2009, pp. 11-19.

## **Lo studio FUCSAM: follow up oncologico e stili di vita per pazienti con pregresso tumore della mammella e del colon-retto – Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta**

**Responsabile del progetto** Livia Giordano, Carlo Senore  
**Coordinamento** CPO Piemonte

### **Obiettivi generali e descrizione del progetto**

Lo studio FUCSAM si rivolge alle pazienti e ai pazienti a cui sia stato diagnosticato un tumore della mammella o del colon-retto e che, terminati i trattamenti terapeutici, si trovino ad affrontare il periodo di controllo (follow-up oncologico).

La letteratura scientifica degli ultimi anni mostra come l'obesità e la sedentarietà siano associate a un aumentato rischio di cancro, inclusi quello alla mammella e al colon-retto. Pertanto riuscire a integrare delle raccomandazioni per adottare uno stile di vita salutare è di grande interesse anche nella prevenzione delle recidive.

Lo studio si propone di verificare la fattibilità di un intervento di counselling, condotto da operatori formati, sullo stile di vita in occasione delle visite di follow-up oncologico. Inoltre, si intende valutare l'impatto di tale intervento sullo stile di vita dei partecipanti.

### **Materiali, metodi e risultati attesi**

I pazienti con nuova diagnosi di carcinoma coloretto (CCR) o mammario (CM), trattati dai Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, alla prima visita di follow-up ricevono un counselling sullo stile di vita e informazioni su interventi di attività fisica e sana alimentazione, disponibili nella loro realtà territoriale.

Sia nel corso della prima visita di follow-up sia in quelle successive, vengono registrati dati sulla compliance alle raccomandazioni alimentari e di attività motoria, dati antropometrici e metabolici, informazioni socio-demografiche e dati clinici relativi al tumore.

Vengono inoltre registrate le informazioni necessarie a valutare l'attività dei GIC aderenti al progetto.

### **Stato di avanzamento al 31/12/2017**

Tra i 26 GIC che hanno manifestato l'intenzione di aderire allo studio, 21 hanno effettivamente iniziato o continuato l'arruolamento nel 2017.

Sono stati arruolati 1753 pazienti (296 uomini e donne con diagnosi di CCR, 1385 donne con diagnosi di CM).

Per quanto riguarda il tumore mammario, il 26% delle pazienti ha avuto la diagnosi partecipando al locale programma di screening; per il tumore al colon-retto, il 13% delle donne e il 26% degli uomini hanno avuto la diagnosi sempre attraverso l'adesione allo screening.

La circonferenza vita era oltre gli 80 cm (standard di riferimento) nel 73% delle donne con CM e nel 71% di quelle con CCR; tra gli uomini con CCR il 67% aveva una circonferenza vita superiore ai 90 cm (standard). La sindrome metabolica è stata osservata nel 36% delle donne (sia CM, sia CCR) e

nel 44% degli uomini. Per i soggetti con due follow-up presenti (circa 18 mesi dall'arruolamento) si è osservata una lieve riduzione nella proporzione di pazienti con giro vita superiore allo standard: dal 69% al 67% tra le donne con CM, dal 64% al 62% tra gli uomini con CCR. Per quanto riguarda la sindrome metabolica si è osservato un miglioramento in particolare tra gli uomini: la proporzione di soggetti affetti dalla sindrome è passata dal 65% al 60%.

Tali caratteristiche giustificano l'inserimento nel percorso di follow-up oncologico di un intervento sullo stile di vita. Vi è inoltre la necessità di motivare le persone nel lungo periodo, quando i cambiamenti sembrano essere più difficili da mantenere.

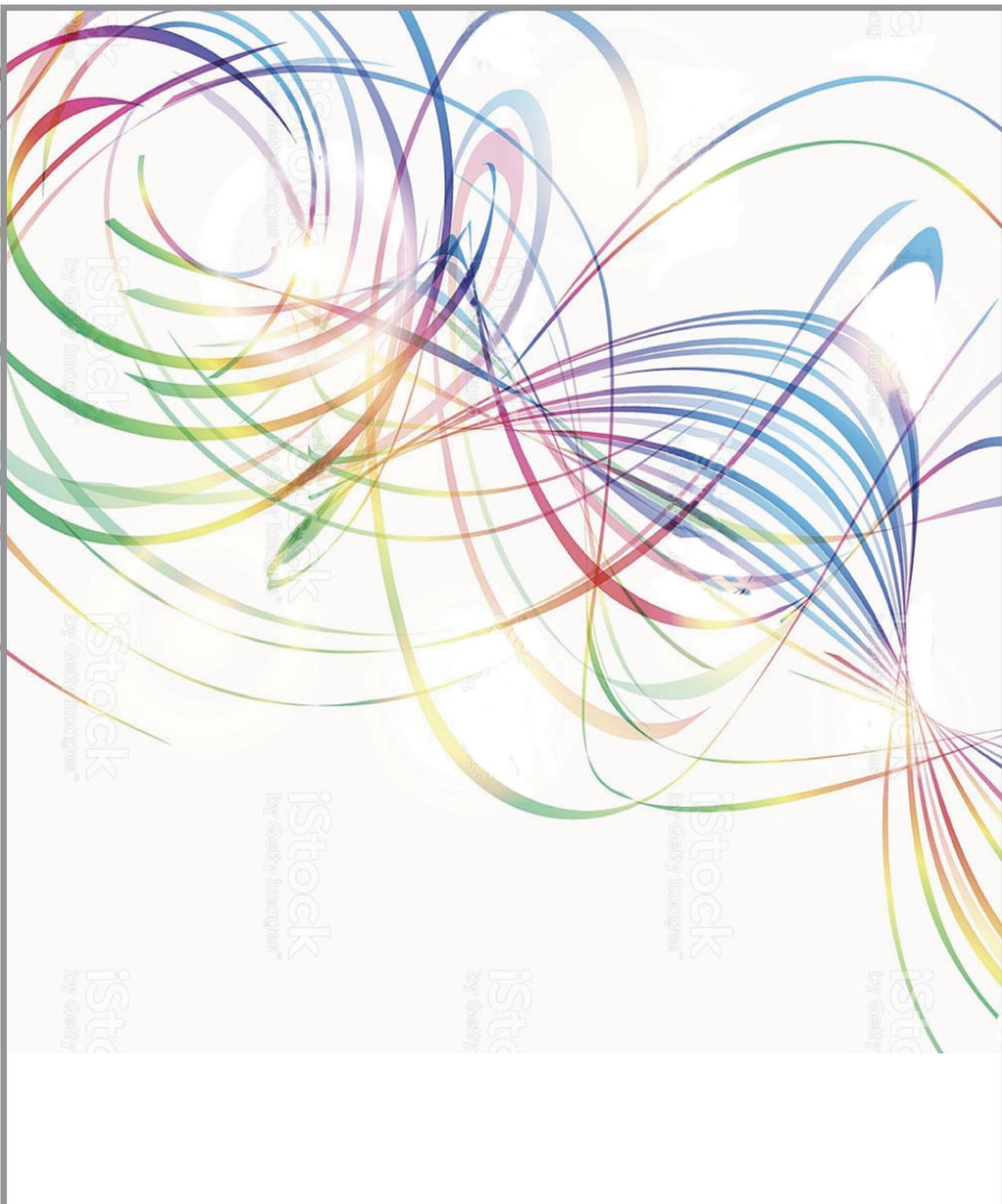
### **Collaboratori**

Collaboratori interni: Maria Piera Mano, Federica Gallo, Cristiano Piccinelli.

Collaboratori esterni: Oscar Bertetto, Paolo Bellingeri, Concetta Finocchiaro, Marinella Mistrangelo, Lorenzo Orione, Andrea Pezzana, Paolo Bellora, Giuseppe Parodi, Norma De Piccoli, Silvia Gattino, Paolo Massucco, Monica Viale.

### **Pubblicazioni**

- Gallo F, Giordano L, Senore C, et al. Lo studio FUCSAM: follow-up oncologico e stili di vita – Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Poster presentato al Convegno Nazionale GISMa 2016, Finalborgo (SV) 19-20 maggio 2016.
- Sarli F, Giordano L, Gallo F, et al. The follow-up and lifestyle (FUCSAM project). Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta (ROPVdA): update 2016. Poster presentato al Convegno Nazionale AIOM 2016, Roma 28-30 ottobre 2016.
- Giordano L, Senore C, Mano MP, et al. Lo studio FUCSAM: follow-up oncologico e stili di vita - Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Comunicazione orale al XXXIX Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Milano 27-30 ottobre 2015.



# Publicazioni



## Elenco pubblicazioni 2017/18

2016 JCR Science Edition

1. Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Rinaldi S, Freisling H, Carayol M, Pischon T, Drogan D, Weiderpass E, Jakszyn P, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Bouton-Ruault MC, Kühn T, Peppas E, Valanou E, La Vecchia C, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, May A, van Vulpen J, Benjaminsen Borch K, Oluwafemi Oyeyemi S, Quirós JR, Bonet C, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, van Guelpen B, Wennberg P, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Assi N, Ward HA, Aune D, Riboli E, Boeing H. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1823-1835 (IF 7.738)
2. Allione A, Pivetta E, Pizzolato E, Lorenzati B, Pomeroy F, Barutta L, Lauria G, Tartaglino B. Determinants of inappropriate acute pain management in old people unable to communicate verbally in the emergency department. *Turk J Emerg Med* 2017; 17: 160-164.
3. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Gheit T, Olshan AF, Wisniewski K, Wunsch-Filho V, Toporcov TN, Tajara EH, Levi JE, Moyses RA, Boccia S, Cadoni G, Rindi G, Ahrens W, Merletti F, Conway DI, Wright S, Carreira C, Renard H, Chopard P, McKay-Chopin S, Scelo G, Tommasino M, Brennan P, D'Souza G. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer* 2017; 140: 1968-1975. (IF 6.513)
4. Andersen ZJ, Stafoggia M, Weinmayr G, Pedersen M, Galassi C, Jørgensen JT, Oudin A, Forsberg B, Olsson D, Oftedal B, Marit Aasvang G, Aamodt G, Pyko A, Pershagen G, Korek M, De Faire U, Pedersen NL, Östenson CG, Fratiglioni L, Eriksen KT, Tjønneland A, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Plusquin M, Key TJ, Jaensch A, Nagel G, Lang A, Wang M, Tsai MY, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Baglietto L, Grioni S, Marcon A, Krogh V, Ricceri F, Sacerdote C, Migliore E, Tamayo-Uria I, Amiano P, Dorronsoro M, Vermeulen R, Sokhi R, Keuken M, de Hoogh K, Beelen R, Vineis P, Cesaroni G, Brunekreef B, Hoek G, Raaschou-Nielsen O. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Postmenopausal Breast Cancer in 15 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 107005. (IF 9.776)
5. Baussano I, Lazzarato F, Ronco G, Lehtinen M, Dillner J, Franceschi S. Different Challenges in Eliminating HPV16 Compared to Other Types: A Modeling Study. *J Infect Dis* 2017; 216: 336-344. (IF 6.273)
6. Baussano I, Tshering S, Choden T, Lazzarato F, Tenet V, Plummer M, Franceschi S, Clifford GM, Tshomo U. Cervical cancer screening in rural Bhutan with the careHPV test on self-collected samples: an ongoing cross-sectional, population-based study (REACH-Bhutan). *BMJ Open* 2017; 7: e016309. (IF 2.369)
7. Beccuti G, Monagheddu C, Evangelista A, Ciccone G, Broglio F, Soldati L, Bo S. Timing of food intake: Sounding the alarm about metabolic impairments? A systematic review. *Pharmacol Res* 2017; 125: 132-141. (IF 4.48)
8. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, Rollo F, Bulletti S, Cesarini E, Passamonti B, Giovagnoli MR, Carico E, Carozzi FM, Mongia A, Fantacci G, Confortini M, Rubino T, Fodero C, Prandi S, Marchi N, Farruggio A, Coccia A, Macrì L, Ghiringhello B, Ronco G, Bragantini E, Polla E, Maccallini V, Negri G, Giorgi Rossi P; New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a / Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol* 2017; 125: 212-220. (IF 3.818)
9. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, Rollo F, Bulletti S, Cesarini E, Passamonti B, Giovagnoli MR, Carico E, Carozzi FM, Mongia A, Fantacci G, Confortini M, Rubino T, Fodero C, Prandi S, Marchi N, Farruggio A, Coccia A, Macrì L, Ghiringhello B, Ronco G, Bragantini E, Polla E, Maccallini V, Negri G, Giorgi Rossi P; New Technologies for

- Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a /Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer* 2017; 125: 212-220. (IF 5.238)
10. Bernardi D, Belli P, Benelli E, Brancato B, Bucchi L, Calabrese M, Carbonaro LA, Caumo F, Cavallo-Marincola B, Clauser P, Fedato C, Frigerio A, Galli V, Giordano L, Giorgi Rossi P, Golinelli P, Morrone D, Mariscotti G, Martincich L, Montemezzi S, Naldoni C, Paduos A, Panizza P, Pediconi F, Querci F, Rizzo A, Saguatti G, Tagliafico A, Trimboli RM, Zappa M, Zuiani C, Sardanelli F. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol Med* 2017; 122: 723-730. (IF 1.795)
  11. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, Papotti M, Cassoni P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch* 2017 Dec 5. doi: 10.1007/s00428-017-2276-y. [Epub ahead of print] (IF 2.848)
  12. Betti M, Casalone E, Ferrante D, Aspesi A, Morleo G, Biasi A, Sculco M, Mancuso G, Guarrera S, Righi L, Grosso F, Libener R, Pavesi M, Mariani N, Casadio C, Boldorini R, Mirabelli D, Pasini B, Magnani C, Matullo G, Dianzani I. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2017; 405: 38-45. (IF 6.375)
  13. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T, Mansel RE, Ponti A, Poortmans P, Regitnig P, van der Hage JA, Wengström Y, Rosselli Del Turco M. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2017; 86: 59-81. (IF 6.029)
  14. Bo S, Ponzo V, Evangelista A, Ciccone G, Goitre I, Saba F, Procopio M, Cassader M, Gambino R. Effects of 6 months of resveratrol versus placebo on pentraxin 3 in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Diabetol* 2017; 54: 499-507. (IF 3.34)
  15. Bo S, Seletto M, Choc A, Ponzo V, Lezo A, Demagistris A, Evangelista A, Ciccone G, Bertolino M, Cassader M, Gambino R. The acute impact of the intake of four types of bread on satiety and blood concentrations of glucose, insulin, free fatty acids, triglyceride and acylated ghrelin. A randomized controlled cross-over trial. *Food Res Int* 2017; 92: 40-47. (IF 3.086)
  16. Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, Bårdi E, Bautz A, Byrne J, Feijen EAM, Fidler MM, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuehni CE, Linge H, Øfstaas H, Ronckers CM, Skinner R, Teepen JC, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki P, Zaletel LZ, Kuonen R, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Reulen RC; PanCareSurFup Consortium. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Nov 20. doi: 10.1093/jnci/djx235. [Epub ahead of print] (IF 38.391)
  17. Broganelli P, Ribero S, Castagno I, Ricceri F, Deboli T, Marra E, Tomasini C, Sacerdote C, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Quaglino P, Fierro MT. The large spectrum of spitzoid tumours: a retrospective survival study. *G Ital Dermatol Venereol* 2017 Jul 11. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05575-4. [Epub ahead of print] (IF 1.311)
  18. Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, Hemmingsson O, Hammer Bech B, Overvad K, Tjønneland A, Petersen KE, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Cervenka I, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Floegel A, Trichopoulou A, Valanou E, Kritikou M, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Veierød MB, Ghiasvand R, Lukic M, Ramón Quirós J, Chirlaque MD, Ardanaz E, Salamanca Fernández E, Larrañaga N, Zamora-Ros R, Nilsson LM, Ljuslinder I, Jirström K, Sonestedt E, Key TJ, Wareham N, Khaw KT, Gunter M, Huybrechts I, Murphy N, Tsilidis KK, Weiderpass E, Palli D. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2017; 140: 2246-2255. (IF 6.513)
  19. Cascione L, Rinaldi A, Chiappella A, Kwee I, Ciccone G, Altenbuchinger M, Kohler C, Vitolo U, Inghirami G, Bertoni F. Diffuse large B cell lymphoma cell of origin by digital expression profiling in the REAL07 Phase 1-2 study. *Br J Haematol* 2017 Jul 24. doi: 10.1111/bjh.14817. [Epub ahead of print] (IF 5.67)

20. Cheung W, Keski-Rahkonen P, Assi N, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Slimani N, Zamora-Ros R, Rundle M, Frost G, Gibbons H, Carr E, Brennan L, Cross AJ, Pala V, Panico S, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Floegel A, Mancini F, Boutron-Ruault MC, Baglietto L, Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Scalbert A. A metabolomic study of biomarkers of meat and fish intake. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 600-608. (IF 6.926)
21. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, Stelitano C, Rossi G, Balzarotti M, Merli F, Gaidano G, Pavone V, Rigacci L, Zaja F, D'Arco A, Cascavilla N, Russo E, Castellino A, Gotti M, Congiu AG, Cabras MG, Tucci A, Agostinelli C, Ciccone G, Pileri SA, Vitolo U. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1076-1088. (IF 33.9)
22. Chiappella A, Martelli M, Evangelista A, Vitolo U. Rituximab and autologous stem-cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma - Authors' reply. *Lancet Oncol* 2017; 18: e558. (IF 33.9)
23. Colussi D, Zagari RM, Morini B, Fabbri M, Montale A, Hassan C, Senore C, Bazzoli F, Ricciardiello L. Prevalence of serrated polyposis syndrome in an FIT-based colorectal cancer screening cohort in Italy. *Gut* 2017; 66: 1532-1533. (IF 16.658)
24. Corbin M, Haslett S, Pearce N, Maule M, Greenland S. A comparison of sensitivity-specificity imputation, direct imputation and fully Bayesian analysis to adjust for exposure misclassification when validation data are unavailable. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1063-1072. (IF 7.738)
25. Cotogni P, DE Luca A, Evangelista A, Filippini C, Gili R, Scarmozzino A, Ciccone G, Brazzi L. A simplified screening tool to identify seriously ill patients in the Emergency Department for referral to a palliative care team. *Minerva Anestesiol* 2017; 83: 474-484. (IF 2.623)
26. Coviello V, Buzzoni C, Fusco M, Barchielli A, Cuccaro F, De Angelis R, Giacomini A, Luminari S, Randi G, Mangone L; AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 1-244. (IF 1.966)
27. De Marco L, Pellicano R. When to Search for Occult Infection After Eradication of Hepatitis C? *Gastroenterology* 2017; 153: 327. (IF 18.392)
28. Di Stefano F, Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Cacciani L, Vecchi S, Naldoni C, Segnan N; Gruppo di lavoro MIDDIR – HPV test in primary screening. Implementation of DNA-HPV primary screening in Italian cervical cancer screening programmes. Results of the MIDDIR Project. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 116-124. (IF 1.966)
29. D'Souza G, Anantharaman D, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Conway DI, Olshan AF, Wunsch-Filho V, Toporcov TN, Ahrens W, Wisniewski K, Merletti F, Boccia S, Tajara EH, Zavallos JP, Levi JE, Weissler MC, Wright S, Scelo G, Mazul AL, Tommasino M, Cadoni G, Brennan P. Corrigendum to 'Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents' [*Oral Oncol*. 62 (2016) 20-27]. *Oral Oncol* 2017; 65: e1. (IF 4.794)
30. Fasanelli F, Zugna D, Giraudo MT, Krogh V, Grioni S, Panico S, Mattiello A, Masala G, Caini S, Tumino R, Frasca G, Sciannameo V, Ricceri F, Sacerdote C. Abdominal adiposity is not a mediator of the protective effect of Mediterranean Diet on colorectal cancer. *Int J Cancer* 2017; 140: 2265-2271. (IF 6.513)
31. Fehring G, Brenner DR, Zhang ZF, Lee YA, Matsuo K, Ito H, Lan Q, Vineis P, Johansson M, Overvad K, Riboli E, Trichopoulou A, Sacerdote C, Stucker I, Boffetta P, Brennan P, Christiani DC, Hong YC, Landi MT, Morgenstern H, Schwartz AG, Wenzlaff AS, Rennert G, McLaughlin JR, Harris CC, Olivo-Marston S, Orlov I, Park BJ, Zauderer M, Barros Dios JM, Ruano Raviña A, Siemiatycki J, Koushik A, Lazarus P, Fernández-Somoano A, Tardon A, Le Marchand L, Brenner H, Saum KU, Duell EJ, Andrew AS, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Foretova L, Janout V, Bencko V, Holcatova I, Pesatori AC, Consonni D, Olsson A, Straif K, Hung RJ. Alcohol and Lung Cancer Risk Among Never Smokers: A Pooled Analysis from the International Lung Cancer Consortium and the SYNERGY Study. *Int J Cancer* 2017; 140: 1976-1984. (IF 6.513)

32. Ferrante D, Chellini E, Merler E, Pavone V, Silvestri S, Miligi L, Gorini G, Bressan V, Girardi P, Ancona L, Romeo E, Luberto F, Sala O, Scarnato C, Menegozzo S, Oddone E, Tunesi S, Perticaroli P, Pettinari A, Cuccaro F, Mattioli S, Baldassarre A, Barone-Adesi F, Cena T, Legittimo P, Marinaccio A, Mirabelli D, Musti M, Pirastu R, Ranucci A, Magnani C; and the working group. Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med* 2017; 74: 887-898. (IF 3.912)
33. Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, Terracini B, Magnani C. Pleural mesothelioma and asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment-response to Marsh and Benson's letter. *Occup Environ Med* 2017; 74: 157-158. (IF 3.912)
34. Ferrero G, Cordero F, Tarallo S, Arigoni M, Riccardo F, Gallo G, Ronco G, Allasia M, Kulkarni N, Matullo G, Vineis P, Calogero RA, Pardini B, Naccarati A. Small non-coding RNA profiling in human biofluids and surrogate tissues from healthy individuals: description of the diverse and most represented species. *Oncotarget* 2017; 9: 3097-3111. (IF 5.168)
35. Fiano V, Zugna D, Grasso C, Trevisan M, Delsedime L, Molinaro L, Gillio-Tos A, Merletti F, Richiardi L. LINE-1 methylation status in prostate cancer and non-neoplastic tissue adjacent to tumor in association with mortality. *Epigenetics* 2017; 12: 11-18. (IF 4.584)
36. Filosso PL, Guerrera F, Evangelista A, Galassi C, Welter S, Rendina EA, Travis W, Lim E, Sarkaria I, Thomas PA; ESTS Lung Neuroendocrine Working Group Contributors.. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 339-345. (IF 3.759)
37. Fiorito G, Polidoro S, Dugué PA, Kivimaki M, Ponzi E, Matullo G, Guarrera S, Assumma MB, Georgiadis P, Kyrtopoulos SA, Krogh V, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Chadeau-Hyam M, Stringhini S, Severi G, Hodge AM, Giles GG, Marioni R, Karlsson Linnér R, O'Halloran AM, Kenny RA, Layte R, Baglietto L, Robinson O, McCrory C, Milne RL, Vineis P. Social adversity and epigenetic aging: a multi-cohort study on socioeconomic differences in peripheral blood DNA methylation. *Sci Rep* 2017; 7: 16266. (IF 4.259)
38. Fortner RT, Hüsing A, Kühn T, Konar M, Overvad K, Tjønneland A, Hansen L, Boutron-Ruault MC, Severi G, Fournier A, Boeing H, Trichopoulou A, Benetou V, Orfanos P, Masala G, Agnoli C, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Weiderpass E, Gram IT, Gavrilyuk O, Quirós JR, Huerta JM, Ardanaz E, Larrañaga N, Lujan-Barroso L, Sánchez-Cantalejo E, Butt ST, Borgquist S, Idahl A, Lundin E, Khaw KT, Allen NE, Rinaldi S, Dossus L, Gunter M, Merritt MA, Tzoulaki I, Riboli E, Kaaks R. Endometrial cancer risk prediction including serum-based biomarkers: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2017; 140: 1317-1323. (IF 6.513)
39. Frairia C, Aydin S, Audisio E, Riera L, Aliberti S, Allione B, Busca A, D'Ardia S, Dellacasa CM, Demurtas A, Evangelista A, Ciccone G, Francia di Celle P, Nicolino B, Stacchini A, Marmont F, Vitolo U. Post-remissional and pre-transplant role of minimal residual disease detected by WT1 in acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *Leuk Res* 2017; 61: 10-17. (IF 2.501)
40. Francisci S, Guzzinati S, Dal Maso L, Sacerdote C, Buzzoni C, Gigli A; AIRTUM Working Group.. An estimate of the number of people in Italy living after a childhood cancer. *Int J Cancer* 2017; 140: 2444-2450. (IF 6.513)
41. Freisling H, Noh H, Slimani N, Chajès V, May AM, Peeters PH, Weiderpass E, Cross AJ, Skeie G, Jenab M, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Katzke VA, Kühn T, Steffen A, Boeing H, Tjønneland A, Kyrø C, Hansen CP, Overvad K, Duell EJ, Redondo-Sánchez D, Amiano P, Navarro C, Barricarte A, Perez-Cornago A, Tsilidis KK, Aune D, Ward H, Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Masala G, Agnoli C, Berrino F, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Ericson U, Sonestedt E, Winkvist A, Braaten T, Romieu I, Sabaté J. Nut intake and 5-year changes in body weight and obesity risk in adults: results from the EPIC-PANACEA study. *Eur J Nutr.* 2017 Jul 21. doi: 10.1007/s00394-017-1513-0. [Epub ahead of print] (IF 4.37)
42. Gallo F, Caprioglio A, Castagno R, Ronco G, Segnan N, Giordano L. Inequalities in cervical cancer screening utilisation and results: A comparison between Italian natives and immigrants from disadvantaged countries. *Health Policy* 2017; 121: 1072-1078. (IF 2.119)

43. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Montefusco V, Conticello C, Musto P, Catalano L, Evangelista A, Spada S, Campbell P, Ria R, Salvini M, Offidani M, Carella AM, Omedé P, Liberati AM, Troia R, Cafro AM, Malfitano A, Falcone AP, Caravita T, Patriarca F, Nagler A, Spencer A, Hajek R, Palumbo A, Boccadoro M. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia* 2017; 31: 1727-1734. (IF 11.702)
44. Giordano L, Gallo F, Petracci E, Chiorino G, Segnan N; Andromeda working group. The ANDROMEDA prospective cohort study: predictive value of combined criteria to tailor breast cancer screening and new opportunities from circulating markers: study protocol. *BMC Cancer* 2017; 17: 785. (IF 3.288)
45. Giorgi Rossi P, Bisanzzi S, Allia E, Mongia A, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Ronco G, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Iossa A, Fantacci G, Pompei G, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Rizzi M, Penon MG, Barca A, Benevolo M; NTCC2 Working Group. Determinants of viral oncogenes E6-E7 mRNA over-expression in a population-based large sample of women infected by high risk HPV types. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 1056-1065. (IF 3.712)
46. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S; Italian Screening in HPV vaccinated girls Consensus Conference group. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med* 2017; 98: 21-30. (IF 3.434)
47. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32: 1118-1129. (IF 5.02)
48. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, Edwards R, Richiardi L, Hutson J, Sarfati D. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 534-548. (IF 7.735)
49. Hassan C, Repici A, Alawadhi S, Senore C. FIT and M2-PK: a marriage of convenience! *Intern Emerg Med* 2017; 12: 281-282. (IF 2.34)
50. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M, Bretthauer M, Adami HO, Kalager M. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ* 2017; 356: i6673. (IF 20.785)
51. Imamura F, Sharp SJ, Koulman A, Schulze MB, Kröger J, Griffin JL, Huerta JM, Guevara M, Sluijs I, Agudo A, Ardanaz E, Balkau B, Boeing H, Chajes V, Dahm CC, Dow C, Fagherazzi G, Feskens EJM, Franks PW, Gavrila D, Gunter M, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Kühn T, Melander O, Molina-Portillo E, Nilsson PM, Olsen A, Overvad K, Palli D, Panico S, Rolandsson O, Sieri S, Sacerdote C, Slimani N, Spijkerman AMW, Tjønneland A, Tumino R, van der Schouw YT, Langenberg C, Riboli E, Forouhi NG, Wareham NJ. A combination of plasma phospholipid fatty acids and its association with incidence of type 2 diabetes: The EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med* 2017; 14: e1002409. (IF 3.434)
52. Isaevska E, Manasievska M, Alessi D, Mosso ML, Magnani C, Sacerdote C, Pastore G, Fagioli F, Merletti F, Maule M. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in Piedmont, 1967-2011. *PLoS One* 2017; 12: e0181805. (IF 3.54)
53. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 1059-1067. (IF 5.426)
54. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcranz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2017; 49: 378-397. (IF 5.444)

55. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M, Anderson J, Roesch T, Hultcranz R, Racz I, Kuipers EJ, Garborg K, East JE, Rupinski M, Seip B, Bennett C, Senore C, Minozzi S, Bisschops R, Domagk D, Valori R, Spada C, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 309-334. (IF 3.673)
56. Kelly RS, Kiviranta H, Bergdahl IA, Palli D, Johansson AS, Botsivali M, Vineis P, Vermeulen R, Kyrtopoulos SA, Chadeau-Hyam M; EnviroGenoMarkers project consortium.. Prediagnostic plasma concentrations of organochlorines and risk of B-cell non-Hodgkin lymphoma in envirogenomarkers: a nested case-control study. *Environ Health* 2017; 16: 9. (IF 3.816)
57. Langer CE, de Llobet P, Dalmau A, Wiart J, Goedhart G, Hours M, Benke GP, Bouka E, Bruchim R, Choi KH, Eng A, Ha M, Karalexi M, Kiyohara K, Kojimahara N, Krewski D, Kromhout H, Lacour B, 't Mannetje A, Maule M, Migliore E, Mohipp C, Momoli F, Petridou E, Radon K, Remen T, Sadetzki S, Sim MR, Weinmann T, Vermeulen R, Cardis E, Vrijheid M. Patterns of cellular phone use among young people in 12 countries: Implications for RF exposure. *Environ Int* 2017; 107: 65-74. (IF 7.088)
58. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0183142. (IF 3.54)
59. Leal J, Khurshid W, Pagano E, Feenstra T. Computer simulation models of pre-diabetes populations: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2017; 7: e014954. (IF 2.369)
60. Li SX, Imamura F, Ye Z, Schulze MB, Zheng J, Ardanaz E, Arriola L, Boeing H, Dow C, Fagherazzi G, Franks PW, Agudo A, Grioni S, Kaaks R, Katzke VA, Key TJ, Khaw KT, Mancini FR, Navarro C, Nilsson PM, Onland-Moret NC, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Sluijs I, Spijkerman AM, Tjonneland A, Tumino R, Sharp SJ, Riboli E, Langenberg C, Scott RA, Forouhi NG, Wareham NJ. Interaction between genes and macronutrient intake on the risk of developing type 2 diabetes: systematic review and findings from European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-InterAct. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 263-275. (IF 6.926)
61. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, Gaulton KJ, Eicher JD, Sharp SJ, Luan J, De Lucia Rolfe E, Stewart ID, Wheeler E, Willems SM, Adams C, Yaghootkar H; EPIC-InterAct Consortium.; Cambridge FPLD1 Consortium., Forouhi NG, Khaw KT, Johnson AD, Semple RK, Frayling T, Perry JR, Dermitzakis E, McCarthy MI, Barroso I, Wareham NJ, Savage DB, Langenberg C, O'Rahilly S, Scott RA. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2017; 49: 17-26. (IF 27.959)
62. Lupia E, Pigozzi L, Pivetta E, Bosco O, Vizio B, Loiacono M, Lucchiari M, Battista S, Morello F, Moiraghi C, Mengozzi G, Montrucchio G. Thrombopoietin as Early Biomarker of Disease Severity in Patients With Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2017; 46: 164-169. (IF 2.967)
63. Magnani C, Mirabelli D, Terracini B. Comment on "Mesothelioma from asbestos exposures: Epidemiologic patterns and impact in the United States" by R A Lemen, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2016;19:250-265. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2017; 20: 387-388. (IF 5.815)
64. Magnani C. Environmental pollution: is epidemiological research always the best response? *Epidemiol Prev* 2017; 41: 78-79. (IF 1.966)
65. Manzoni P, García Sánchez R, Meyer M, Stolfi I, Pagni L, Messner H, Cattani S, Betta PM, Memo L, Decembrino L, Bollani L, Rinaldi M, Fioretti M, Quercia M, Maule M, Tavella E, Mussa A, Tziella C, Laforgia N, Mosca F, Magaldi R, Mostert M, Farina D; Italian Task Force for the Study, and Prevention of Neonatal Fungal Infections and the Italian Society of Neonatology. Exposure to Gastric Acid Inhibitors Increases the Risk of Infection in Preterm Very Low Birth Weight Infants but Concomitant Administration of Lactoferrin Counteracts This Effect. *J Pediatr* 2017 Nov 30. pii: S0022-3476(17)31334-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.080. [Epub ahead of print] (IF 3.874)

66. Manzoni P, Paes B, Lanctôt KL, Dall'Agnola A, Mitchell I, Calabrese S, Maule M, Girardi E, Harimoto T, Li A. Outcomes of Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis for RSV in Canada and Italy: An International, Prospective, Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 2-8. (IF 2.486)
67. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, Di Marzio D, Scarselli A, Ferrante P, Bonafede M, Verardo M, Mirabelli D, Gennaro V, Mensi C, Schallemborg G, Mazzoleni G, Merler E, Girardi P, Negro C, D'Agostin F, Romanelli A, Chellini E, Silvestri S, Pascucci C, Calisti R, Stracci F, Romeo E, Ascoli V, Trafficante L, Carrozza F, Angelillo IF, Cavone D, Cauzillo G, Tallarigo F, Tumino R, Melis M, Iavicoli S; ReNaM Working Group. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 2017 Dec 21. pii: oemed-2016-104119. doi: 10.1136/oemed-2016-104119. [Epub ahead of print] (IF 3.912)
68. Masala G, Bendinelli B, Assedi M, Occhini D, Zanna I, Sieri S, Agnoli C, Sacerdote C, Ricceri F, Mattiello A, Panico S, Tumino R, Frasca G, Saieva C, Palli D. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161: 311-320. (IF 3.626)
69. Maule M, Zugna D, Migliore E, Alessi D, Merletti F, Onorati R, Zengarini N, Costa G, Spadea T. Surviving a childhood cancer: impact on education and employment. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 351-356. (IF 2.556)
70. Micheli A, Barbone F, Biggeri A, Capocaccia R, Davoli M, Pirastu R, Richiardi L, Traversa G, Forastiere F. Health, public health, research, and participation. Considerations on the Italian "Vaccination decree". *Epidemiol Prev* 2017; 41: 149-151. (IF 1.966)
71. Migliaretti G, Magnani C, Bozzaro S, Siliquini R, Stura I, Krengli M, Costa G, Cavallo F. Admission test to the degree course in Medicine and Surgery and university career: the experience in the campuses of Piedmont Region (Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2017; 41: 250-255. (IF 1.966)
72. Mirabelli D. Letter on: "Cosmetic talc as a risk factor for pleural mesothelioma: a weight of evidence evaluation of the epidemiology". *Inhal Toxicol* 2017; 29: 341. (IF 1.751)
73. Mirabelli D. Letter on: "Mortality of talc miners and millers from Val Chisone, Northern Italy". *J Occup Environ Med* 2017 Nov 3. doi: 10.1097/JOM.0000000000001212. [Epub ahead of print] (IF 1.861)
74. Moirano G, Zugna D, Grasso C, Mirabelli D, Lista P, Ciuffreda L, Segnan N, Merletti F, Richiardi L. Postnatal risk factors for testicular cancer: The EPSAM case-control study. *Int J Cancer* 2017; 141: 1803-1810. (IF 6.513)
75. Molina-Montes E, Sánchez MJ, Buckland G, Bueno-de-Mesquita HB, Weiderpass E, Amiano P, Wark PA, Kühn T, Katzke V, Huerta JM, Ardanaz E, Quirós JR, Affret A, His M, Boutron-Ruault MC, Peeters PH, Ye W, Sund M, Boeing H, Iqbal K, Ohlsson B, Sonestedt E, Tjønneland A, Petersen KE, Travis RC, Skeie G, Agnoli C, Panico S, Palli D, Tumino R, Sacerdote C, Freisling H, Huybrechts I, Overvad K, Trichopoulou A, Bamia C, Vasilopoulou E, Wareham N, Khaw KT, Cross AJ, Ward HA, Riboli E, Duell EJ. Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer* 2017; 116: 811-820. (IF 6.176)
76. Morrone D, Giordano L, Artuso F, Bernardi D, Fedato C, Frigerio A, Giorgi D, Naldoni C, Saguatti G, Severi D, Taffurelli M, Terribile D, Ventura L, Bucchi L. The professional quality criteria of Italian breast screening radiologists: results from a national survey comparing the programmes started in 2000-2012 versus the ones started in 1990-1999. *Ann Ist Super Sanita* 2017; 53: 163-166.
77. Morrone D, Saguatti G, Benelli E, Fedato C, Frigerio A, Galli V, Giordano L, Golinelli P, Naldoni C, Paduos A, Querci F, Rizzo A, Bucchi L. Post-Treatment Follow-Up of Screen-Detected Breast Cancer Patients: A National Survey from Italy. *Breast J* 2017; 23: 370-2. (IF 2.297)
78. Nazerian P, Mueller C, de Matos Soeiro A, Leidel BA, Salvadeo SAT, Giachino F, Vanni S, Grimm K, Oliveira MT Jr, Pivetta EE, Lupia E, Grifoni S, Morello F; ADVISED Investigators. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADVISED Prospective Multicenter Study. *Circulation* 2017 Oct 13. pii: CIRCULATIONAHA.117.029457. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029457. [Epub ahead of print] (IF 19.309)

79. Oddone E, Ferrante D, Tunesi S, Magnani C. Mortality in asbestos cement workers in Pavia, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med* 2017; 60: 852-866. (IF 1.732)
80. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Behrens T, Portengen L, Mirabelli D, Gustavsson P, Kendzia B, Almansa J, Luzon V, Vlaanderen J, Stücker I, Guida F, Consonni D, Caporaso N, Landi MT, Field J, Brüske I, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Merletti F, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlmann H, Plato N, Tardón A, Zaridze D, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Brüning T, Straif K. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-299. (IF 5.986)
81. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, Thomas NE, Luo L, Corrales-Guerrero S, Cust AE, Sacchetto L, Zanetti R, Rosso S, Armstrong BK, Dwyer T, Venn A, Gallagher RP, Gruber SB, Marrett LD, Anton-Culver H, Busam K, Begg CB, Berwick M; GEM Study Group. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017 Oct 9. doi: 10.1111/pcmr.12653. [Epub ahead of print] (IF 5.839)
82. Pardini B, Viberti C, Naccarati A, Allione A, Oderda M, Critelli R, Preto M, Zijno A, Cucchiareale G, Gontero P, Vineis P, Sacerdote C, Matullo G. Increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of bladder cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 202-210. (IF 6.176)
83. Patriarca S, Ferretti S, Zanetti R. TNM Classification of malignant tumours - Eighth edition: which news? *Epidemiol Prev* 2017; 41: 140-143. (IF 1.966)
84. Pedersen M, Andersen ZJ, Stafoggia M, Weinmayr G, Galassi C, Sørensen M, Eriksen KT, Tjønneland A, Loft S, Jaensch A, Nagel G, Concin H, Tsai MY, Grioni S, Marcon A, Krogh V, Ricceri F, Sacerdote C, Ranzi A, Sokhi R, Vermeulen R, Hoogh K, Wang M, Beelen R, Vineis P, Brunekreef B, Hoek G, Raaschou-Nielsen O. Ambient air pollution and primary liver cancer incidence in four European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Res* 2017; 154: 226-233. (IF 3.835)
85. Perez-Cornago A, Appleby PN, Pischon T, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Lagiou P, Kritikou M, Krogh V, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Agudo A, Larrañaga N, Molina-Portillo E, Barricarte A, Chirlaque MD, Quirós JR, Stattin P, Häggström C, Wareham N, Khaw KT, Schmidt JA, Gunter M, Freisling H, Aune D, Ward H, Riboli E, Key TJ, Travis RC. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med* 2017; 15: 115. (IF 7.901)
86. Perez-Cornago A, Appleby PN, Tipper S, Key TJ, Allen NE, Nieters A, Vermeulen R, Roulland S, Casabonne D, Kaaks R, Fortner RT, Boeing H, Trichopoulou A, La Vecchia C, Klinaki E, Hansen L, Tjønneland A, Bonnet F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Pala V, Masala G, Sacerdote C, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Weiderpass E, Dorronsoro M, Quirós JR, Barricarte A, Gavrila D, Agudo A, Borgquist S, Rosendahl AH, Melin B, Wareham N, Khaw KT, Gunter M, Riboli E, Vineis P, Travis RC. Prediagnostic circulating concentrations of plasma insulin-like growth factor-I and risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2017; 140: 1111-1118. (IF 6.513)
87. Perez-Cornago A, Travis RC, Appleby PN, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Katzke V, Kühn T, Trichopoulou A, Peppas E, Kritikou M, Sieri S, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Agudo A, Larrañaga N, Molina-Portillo E, Ardanaz E, Chirlaque MD, Lasheras C, Stattin P, Wennberg M, Drake I, Malm J, Schmidt JA, Khaw KT, Gunter M, Freisling H, Huybrechts I, Aune D, Cross AJ, Riboli E, Key TJ. Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2017; 141: 287-297. (IF 6.513)
88. Pirastu R, Scodotto S, Baccini M, Barone Adesi F, Bonvicini L, Cesaroni G, Pagano E, Pasetto R, Zengarini N. The XLI Conference of the Italian Epidemiological Association. *Epidemiology nowadays: evidence, communication, and participation*. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 230-231. (IF 1.966)
89. Plusquin M, Guida F, Polidoro S, Vermeulen R, Raaschou-Nielsen O, Campanella G, Hoek G, Kyrtopoulos SA, Georgiadis P, Naccarati A, Sacerdote C, Krogh V, Bas Bueno-de-Mesquita H, Monique Verschuren WM, Sayols-

- Baixeras S, Panni T, Peters A, Hebels DGAJ, Kleinjans J, Vineis P, Chadeau-Hyam M. DNA methylation and exposure to ambient air pollution in two prospective cohorts. *Environ Int* 2017; 108: 127-136. (IF 7.088)
90. Ponti A, Anttila A, Ronco G. et al. Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. European Commission, 2017.
91. Ponti A, Frigerio A, Marra V, Armaroli P, Segnan N. Breast Cancer Screening Frequency and Overdiagnosis. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 1520. (IF 2.993)
92. Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, De Clemente A, Bergese I, Scavino E, Bernardini A, Sacerdote C. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(2). (IF 2.104)
93. Popovic M, Fasanelli F, Fiano V, Biggeri A, Richiardi L. Increased correlation between methylation sites in epigenome-wide replication studies: impact on analysis and results. *Epigenomics* 2017; 9: 1489-1502. (IF 4.541)
94. Raaschou-Nielsen O, Pedersen M, Stafoggia M, Weinmayr G, Andersen ZJ, Galassi C, Sommar J, Forsberg B, Olsson D, Oftedal B, Krog NH, Aasvang GM, Pyko A, Pershagen G, Korek M, De Faire U, Pedersen NL, Östenson CG, Fratiglioni L, Sørensen M, Eriksen KT, Tjønneland A, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Plusquin M, Key TJ, Jaensch A, Nagel G, Föger B, Wang M, Tsai MY, Grioni S, Marcon A, Krogh V, Ricceri F, Sacerdote C, Migliore E, Tamayo I, Amiano P, Dorronsoro M, Sokhi R, Kooter I, de Hoogh K, Beelen R, Eeftens M, Vermeulen R, Vineis P, Brunekreef B, Hoek G. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts. *Int J Cancer* 2017; 140: 1528-1537. (IF 6.513)
95. Regge D, Iussich G, Segnan N, Correale L, Hassan C, Arrigoni A, Asnaghi R, Bestagini P, Bulighin G, Cassinis MC, Ederle A, Ferraris A, Galatola G, Gallo T, Gandini G, Garretti L, Martina MC, Molinar D, Montemezzi S, Morra L, Motton M, Occhipinti P, Pinali L, Soardi GA, Senore C. Comparing CT colonography and flexible sigmoidoscopy: a randomised trial within a population-based screening programme. *Gut* 2017; 66: 1434-1440. (IF 16.658)
96. Revelli A, Canosa S, Bergandi L, Skorokhod OA, BIASONI V, Carosso A, Bertagna A, Maule M, Aldieri E, D'Eufemia MD, Evangelista F, Colacurci N, Benedetto C. Oocyte polarized light microscopy, assay of specific follicular fluid metabolites, and gene expression in cumulus cells as different approaches to predict fertilization efficiency after ICSI. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15: 47. (IF 2.849)
97. Ricceri F, Giraudo MT, Fasanelli F, Milanese D, Sciannone V, Fiorini L, Sacerdote C. Diet and endometrial cancer: a focus on the role of fruit and vegetable intake, Mediterranean diet and dietary inflammatory index in the endometrial cancer risk. *BMC Cancer* 2017; 17: 757. (IF 3.288)
98. Richiardi L, Barone-Adesi F, Pearce N. Cancer subtypes in aetiological research. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 353-361. (IF 7.226)
99. Richiardi L, Zugna D, Bellocco R, Pizzi C. Causal inference in epidemiology: a fruitful debate. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 76-77. (IF 1.966)
100. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Giordano L, Mantellini P, Paci E, Satolli R, Valenza M, Mosconi P. Personalised informed choice on evidence and controversy on mammography screening: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017; 17: 429. (IF 3.288)
101. Ronco G, Baussano I. Causal system modelling of cervical cancer screening. *The Lancet Public Health* 2017; 2: e61-e62.
102. Ronco G, Giorgi Rossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017 Aug 12. pii: S1521-6934(17)30119-0. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.002. [Epub ahead of print] Review. (IF 2.755)
103. Rossi MC, Lucisano G, Pintaudi B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, Skovlund SE, Vespasiani G, Nicolucci A; BENCH-D Study Group.. The complex interplay between clinical and person-centered diabetes outcomes in the two genders. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 41. (IF 2.143)
104. Rossi PG, Giordano L. Mammography screening: please don't be vague, tell me when I should come! *Lancet Oncol* 2017; 18: 848-849. (IF 33.9)

105. Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Correia S, Duijts L, Forastiere F, Inskip H, Kelleher CC, Larsen PS, Mommers M, Andersen AN, Penders J, Pike K, Porta D, Sonnenschein-van der Voort A, Sunyer J, Torrent M, Viljoen K, Vrijheid M, Richiardi L, Galassi C. Mode of Delivery and Asthma at School Age in 9 European Birth Cohorts. *Am J Epidemiol* 2017; 185: 465-473. (IF 4.825)
106. Saguatti G, Naldoni C, Benelli E, Fedato C, Frigerio A, Galli V, Giordano L, Golinelli P, Morrone D, Paduos A, Querci F, Rizzo A, Bucchi L. Letter to the Editor regarding the paper by F. Cardoso et al. 'European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units'. *Eur J Cancer* 2017; 87: 199-200. (IF 6.029)
107. Sanna S, Satta G, Padoan M, Piro S, Gambelunghe A, Miligi L, Ferri GM, Magnani C, Muzi G, Rigacci L, Cabras MG, Angelucci E, Latte GC, Gabbas A, Ennas MG, Cocco P. Activation of the aryl hydrocarbon receptor and risk of lymphoma subtypes. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2017; 8: 40-44. eCollection 2017. (IF 1.19)
108. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, Monagheddu C, Evangelista A, Valeri F, Monaco F, Vitolo U, Cortelazzo S, Cabras MG, Spina M, Baldini L, Boccomini C, Chiappella A, Bari A, Luminari S, Visco C, Calabrese M, Limberti G, Levis A, Contino L, Ciccone G, Ladetto M. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost* 2017 Apr 27. doi: 10.1160/TH16-11-0895. [Epub ahead of print] (IF 5.627)
109. Sarink D, Schock H, Johnson T, Overvad K, Holm M, Tjonneland A, Boutron-Ruault MC, His M, Kvaskoff M, Boeing H, Lagiou P, Papatesta EM, Trichopoulou A, Palli D, Pala V, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HBA, van Gils CH, Peeters PH, Weiderpass E, Agudo A, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Khaw KT, Travis RC, Dossus L, Gunter MJ, Rinaldi S, Merritt MA, Riboli E, Kaaks R, Fortner RT. Circulating RANKL and RANKL/OPG and breast cancer risk by ER and PR subtype: Results from the EPIC cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017; 10: 525-534 (IF 3.985)
110. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, Horta BL, Hyppönen E, Power C, Moldovan M, van Iperen E, Hovingh GK, Demuth I, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth J, Bertram L, Liu T, Coassin S, Willeit J, Kiechl S, Willeit K, Mason D, Wright J, Morris R, Wanamethee G, Whincup P, Ben-Shlomo Y, McLachlan S, Price JF, Kivimaki M, Welch C, Sanchez-Galvez A, Marques-Vidal P, Nicolaides A, Panayiotou AG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Matullo G, Fiorito G, Guarrera S, Sacerdote C, Wareham NJ, Langenberg C, Scott R, Luan J, Bobak M, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, Tamosiunas A, Pikhart H, Husemoen LL, Grarup N, Pedersen O, Hansen T, Linneberg A, Simonsen KS, Cooper J, Humphries SE, Brilliant M, Kitchner T, Hakonarson H, Carrell DS, McCarty CA, Kirchner HL, Larson EB, Crosslin DR, de Andrade M, Roden DM, Denny JC, Carty C, Hancock S, Attia J, Holliday E, Donnell MO, Yusuf S, Chong M, Pare G, van der Harst P, Said MA, Eppinga RN, Verweij N, Snieder H; LifeLines Cohort study group., Christen T, Mook-Kanamori DO, Gustafsson S, Lind L, Ingelsson E, Pazoki R, Franco O, Hofman A, Uitterlinden A, Dehghan A, Teumer A, Baumeister S, Dörr M, Lerch MM, Völker U, Völzke H, Ward J, Pell JP, Smith DJ, Meade T, Maitland-van der Zee AH, Baranova EV, Young R, Ford I, Campbell A, Padmanabhan S, Bots ML, Grobbee DE, Froguel P, Thuillier D, Balkau B, Bonnefond A, Cariou B, Smart M, Bao Y, Kumari M, Mahajan A, Ridker PM, Chasman DI, Reiner AP, Lange LA, Ritchie MD, Asselbergs FW, Casas JP, Keating BJ, Preiss D, Hingorani AD; UCLEB consortium., Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 97-105. (IF 19.742)
111. Schwitzer E, Orlow I, Zabor EC, Begg CB, Berwick M, Thomas NE, Kanetsky PA, Jones LW; GEM Study Group. No association between prediagnosis exercise and survival in patients with high-risk primary melanoma: A population-based study. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017; 30: 424-427. (IF 5.839)
112. Segnan N, Armaroli P. Early detection versus prevention in colorectal cancer screening: Methods estimates and public health implications. *Cancer* 2017; 123: 4767-4769. (IF 5.238)
113. Segnan N, Minozzi S, Ponti A, Bellisario C, Balduzzi S, González-Lorenzo M, Gianola S, Armaroli P. Estimate of false-positive breast cancer diagnoses from accuracy studies: a systematic review. *J Clin Pathol* 2017; 70: 282-294. (IF 2.687)

114. Senore C, Bellisario C, Segnan N. Distribution of colorectal polyps: Implications for screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 481-488. (IF 3.762)
115. Sinopoli A, Saulle R, Guarino A, Cereda D, Giorgi Rossi P, Serantoni G, Giordano L, De Belvis AG, Marino M, Bellentani D, Federici A, La Torre G. Experimenting an instrument for cancer screening programming in Italy. *Ig Sanita Pubbl* 2017; 73: 303-309. Italian.
116. Solidoro P, Bellocchia M, Aredano I, Mattei A, Pivetta E, Patrucco F, Boita M, de Blasio F, Brussino L, Rolla G, Bucca C. Asthmatic Patients with Vitamin D Deficiency have Decreased Exacerbations after Vitamin Replacement. *Nutrients* 2017; 9(11). (IF 3.550)
117. Strandberg-Larsen K, Poulsen G, Bech BH, Chatzi L, Cordier S, Dale MTG, Fernandez M, Henriksen TB, Jaddoe VW, Kogevinas M, Kruithof CJ, Lindhard MS, Magnus P, Nohr EA, Richiardi L, Rodriguez-Bernal CL, Rouget F, Rusconi F, Vrijheid M, Andersen AN. Association of light-to-moderate alcohol drinking in pregnancy with preterm birth and birth weight: elucidating bias by pooling data from nine European cohorts. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 751-764. (IF 7.226)
118. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, Ballester F, Barros H, Basterrechea M, Cordier S, de Groot R, den Dekker HT, Duijts L, Eggesbø M, Pia Fantini M, Forastiere F, Gehring U, Gielen M, Gori D, Govarts E, Inskip HM, Iszatt N, Jansen M, Kelleher C, Mehegan J, Moltó-Puigmartí C, Mommers M, Oliveira A, Olsen SF, Pelé F, Pizzi C, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Robinson SM, Schoeters G, Strøm M, Sunyer J, Thijs C, Vrijheid M, Vrijkotte TG, Wijga AH, Kogevinas M, Zeegers MP, Chatzi L. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1465-1477. (IF 7.738)
119. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, Ricceri F, d'Errico A, Barros H, Bochud M, Chadeau-Hyam M, Clavel-Chapelon F, Costa G, Delpierre C, Fraga S, Goldberg M, Giles GG, Krogh V, Kelly-Irving M, Layte R, Lasserre AM, Marmot MG, Preisig M, Shipley MJ, Vollenweider P, Zins M, Kawachi I, Steptoe A, Mackenbach JP, Vineis P, Kivimäki M; LIFEPAATH consortium.. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1•7 million men and women. *Lancet* 2017; 389: 1229-1237. (IF 47.831)
120. Terracini B, Alessi D, Isaevska E, Macerata V, Magnani C, Manasievska M, Maule M, Merletti F, Mosso ML, Rosso T, Sacerdote C. Comment on Piscitelli et al. Hospitalizations in Pediatric and Adult Patients for All Cancer Type in Italy: The EPIKIT Study under the E.U. COHEIRS Project on Environment and Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14, 495. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14. (IF 1.485)
121. Thomas NE, Edmiston SN, Kanetsky PA, Busam KJ, Krickler A, Armstrong BK, Cust AE, Anton-Culver H, Gruber SB, Luo L, Orlow I, Reiner AS, Gallagher RP, Zanetti R, Rosso S, Sacchetto L, Dwyer T, Parrish EA, Hao H, Gibbs DC, Frank JS, Ollila DW, Begg CB, Berwick M, Conway K; GEM Study Group. Associations of MC1R genotype and patient phenotypes with BRAF and NRAS mutations in melanoma. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2588-2598. (IF 6.287)
122. Trajkova S, d'Errico A, Ricceri F, Fasanelli F, Pala V, Agnoli C, Tumino R, Frasca G, Masala G, Saieva C, Chiodini P, Mattiello A, Sacerdote C, Panico S. Impact of preventable risk factors on stroke in the EPICOR study: does gender matter? *Int J Public Health* 2017; 62: 775-786. (IF 2.327)
123. van Nunen E, Vermeulen R, Tsai MY, Probst-Hensch N, Ineichen A, Davey M, Imboden M, Ducret-Stich R, Naccarati A, Raffaele D, Ranzi A, Ivaldi C, Galassi C, Nieuwenhuijsen M, Curto A, Donaire-Gonzalez D, Cirach M, Chatzi L, Kampouri M, Vlaanderen J, Meliefste K, Buijtenhuijs D, Brunekreef B, Morley D, Vineis P, Gulliver J, Hoek G. Land Use Regression Models for Ultrafine Particles in Six European Areas. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 3336-3345. (IF 6.198)
124. Vernali S, Waxweiler WT, Dillon PM, Kanetsky PA, Orlow I, Luo L, Busam KJ, Krickler A, Armstrong BK, Anton-Culver H, Gruber SB, Gallagher RP, Zanetti R, Rosso S, Sacchetto L, Dwyer T, Cust AE, Ollila DW, Begg CB, Berwick M, Thomas NE; GEM Study Group. Association of Incident Amelanotic Melanoma With Phenotypic Characteristics, MC1R Status, and Prior Amelanotic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1026-1031. (IF 5.817)

125. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, van Oers MH, Fortpied C, Ghielmini M, Pettengell R, Witzens-Harig M, Dreger P, Vitolo U, Gomes da Silva M, Evangelista A, Li H, Freedman L, Habermann TM, Shpilberg O. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017 May; 76: 216-225. (IF 6.029)
126. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, Evangelista A, Spina M, Molinari A, Rigacci L, Tani M, Rocco AD, Pinotti G, Fabbri A, Zambello R, Finotto S, Gotti M, Carella AM, Salvi F, Pileri SA, Ladetto M, Ciccone G, Gaidano G, Ruggeri M, Martelli M, Vitolo U. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4: e15-e23. (IF 7.123)
127. Wang Z, McGlynn KA, Rajpert-De Meyts E, Bishop DT, Chung CC, Dalgaard MD, Greene MH, Gupta R, Grotmol T, Haugen TB, Karlsson R, Litchfield K, Mitra N, Nielsen K, Pyle LC, Schwartz SM, Thorsson V, Vardhanabhuti S, Wiklund F, Turnbull C, Chanock SJ, Kanetsky PA, Nathanson KL; Testicular Cancer Consortium. Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2017; 49: 1141-1147. (IF 27.959)
128. Zorzi M, Giorgi Rossi P; Gruppo di lavoro GISCI sugli Indicatori dello screening con test HPV primario.. Indicators for monitoring screening programs with primary HPV test. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 1-32. (IF 1.966)

2017: 128 articoli – IF 849.830

### Primi mesi 2018

1. Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V, Abedi-Ardekani B, Lagiou P, Lagiou A, Ahrens W, Holcatova I, Betka J, Merletti F, Richiardi L, Kjaerheim K, Serraino D, Polesel J, Simonato L, Alemany L, Agudo Trigueros A, Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Znaor A, Robinson M, Canova C, Conway DI, Wright S, Healy CM, Toner M, Cadoni G, Boccia S, Gheit T, Tommasino M, Scelo G, Brennan P. The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 2018 Feb 6. doi: 10.1002/ijc.31294. [Epub ahead of print]
2. Allione A, Pardini B, Viberti C, Oderda M, Allasia M, Gontero P, Vineis P, Sacerdote C, Matullo G. The prognostic value of basal DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of patients affected by bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018 Feb 6. pii: S1078-1439(18)30006-1. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.006. [Epub ahead of print]
3. Andersen ZJ, Pedersen M, Weinmayr G, Stafoggia M, Galassi C, Jørgensen JT, Sommar JN, Forsberg B, Olsson D, Oftedal B, Aasvang GM, Schwarze P, Pyko A, Pershagen G, Korek M, De Faire U, Östenson CG, Fratiglioni L, Eriksen KT, Poulsen AH, Tjønneland A, Vaclavik Bräuner E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Jaensch A, Nagel G, Lang A, Wang M, Tsai MY, Grioni S, Marcon A, Krogh V, Ricceri F, Sacerdote C, Migliore E, Vermeulen R, Sokhi R, Keuken M, de Hoogh K, Beelen R, Vineis P, Cesaroni G, Brunekreef B, Hoek G, Raaschou-Nielsen O. Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Brain Tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Neuro Oncol* 2018; 20: 420-432.
4. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, Segnan N, Tomatis M, Soerjomataram I, Primić Žakelj M, Dillner J, Elfström KM, Lönnberg S, Sankaranaryanan R. Status of implementation and organization of cancer screening in the European Union Member States - summary results from the second European screening report. *Int J Cancer* 2018; 142: 44-56.
5. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, Segnan N, Tomatis M, Soerjomataram I, Primić Žakelj M, Dillner J, Elfström KM, Lönnberg S, Sankaranaryanan R. Author's reply to: Cancer screening policy in Hungary. *Int J Cancer*. 2018 Mar 10. doi: 10.1002/ijc.31371. [Epub ahead of print] No abstract available.
6. Benfodda M, Gazal S, Descamps V, Basset-Seguín N, Deschamps L, Thomas L, Lebbe C, Saiag P, Zanetti R, Sacchetto L, Chiorino G, Scatolini M, Grandchamp B, Bensussan A, Soufir N. Truncating mutations of TP53AIP1 gene predispose to cutaneous melanoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Jan 23. doi: 10.1002/gcc.22528. [Epub ahead of print]

7. Butt J, Jenab M, Willhauck-Fleckenstein M, Michel A, Pawlita M, Kyrø C, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Severi G, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Trichopoulou A, la Vecchia C, Karakatsani A, Panico S, Tumino R, Agnoli C, Palli D, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Weiderpass E, Sánchez MJ, Bonet Bonet C, Huerta JM, Ardanaz E, Bradbury K, Gunter M, Murphy N, Freisling H, Riboli E, Tsilidis K, Aune D, Waterboer T, Hughes DJ. Prospective evaluation of antibody response to *Streptococcus gallolyticus* and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2018 Jan 29. doi: 10.1002/ijc.31283. [Epub ahead of print]
8. Cecchi E, Ciccone G, Chirillo F, Imazio M, Cecconi M, Del Ponte S, Moreo A, Faggiano P, Cialfi A, Squeri A, Enia F, Forno D, De Rosa FG, Rinaldi M, Castiglione A. Mortality and timing of surgery in the left-sided infective endocarditis: an Italian multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26: 602-609.
9. Coordinamento Regionale Screening e CPO Piemonte. "Prevenzione Serena. Risultati 2015/16 - Dati preliminari 2017". Marzo 2018.
10. Cuschieri K1, Ronco G2, Lorincz A3, Smith L4, Ogilvie G5, Mirabello L6, Carozzi F7, Cubie H8, Wentzensen N6, Snijders P9, Arbyn M10, Monsonego J11, Franceschi S12. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2018 Jan 17. doi: 10.1002/ijc.31261. [Epub ahead of print] Review.
11. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, Serraino D, Buzzoni C, Busco S, Ferretti S, Torrìs A, Falcini F, Zorzi M, Cirilli C, Mazzucco W, Magoni M, Collarile P, PannoZZo F, CaiaZZo AL, Russo AG, Gili A, Caldarella A, Zanetti R, Michiara M, Mangone L, Filiberti RA, Fusco M, Gasparini F, Tagliabue G, Cesaraccio R, Tumino R, Gatti L, Tisano F, Piffer S, Sini GM, Mazzoleni G, Rosso S, Fanetti AC, Vaccarella S; for AIRTUM working group. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer* 2018; 94: 6-15.
12. de Pablo P, Romaguera D, Fisk HL, Calder PC, Quirke AM, Cartwright AJ, Panico S, Mattiello A, Gavrila D, Navarro C, Sacerdote C, Vineis P, Tumino R, Ollier WE, Michaud DS, Riboli E, Venables PJ, Fisher BA. High erythrocyte levels of the n-6 polyunsaturated fatty acid linoleic acid are associated with lower risk of subsequent rheumatoid arthritis in a southern European nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb 7. pii: annrheumdis-2017-212274. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212274. [Epub ahead of print]
13. Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Girlando S, Rizzolo R, Frayle H, Trevisan M, Sani C, Burroni E, Giorgi Rossi P, Cuzick J, Ronco G; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int J Cancer* 2018 Feb 17. doi: 10.1002/ijc.31326. [Epub ahead of print].
14. Felix JF, Joubert BR, Baccarelli AA, Sharp GC, Almqvist C, Annesi-Maesano I, Arshad H, Baiz N, Bakermans-Kranenburg MJ, Bakulski KM, Binder EB, Bouchard L, Breton CV, Brunekreef B, Brunst KJ, Burchard EG, Bustamante M, Chatzi L, Cheng Munthe-Kaas M, Corpeleijn E, Czamara D, Dabelea D, Davey Smith G, De Boever P, Duijts L, Dwyer T, Eng C, Eskenazi B, Everson TM, Falahi F, Fallin MD, Farchi S, Fernandez MF, Gao L, Gaunt TR, Ghantous A, Gillman MW, Gonseth S, Grote V, Gruzjeva O, Håberg SE, Herceg Z, Hivert MF, Holland N, Holloway JW, Hoyo C, Hu D, Huang RC, Huen K, Järvelin MR, Jima DD, Just AC, Karagas MR, Karlsson R, Karmaus W, Keckris KJ, Kere J, Kogevinas M, Koletzko B, Koppelman GH, Küpers LK, Ladd-Acosta C, Lahti J, Lambrechts N, Langie SAS, Lie RT, Liu AH, Magnus MC, Magnus P, Maguire RL, Marsit CJ, McArdle W, Melén E, Melton P, Murphy SK, Nawrot TS, Nisticò L, Nohr EA, Nordlund B, Nystad W, Oh SS, Oken E, Page CM, Perron P, Pershagen G, Pizzi C, Plusquin M, Raikkonen K, Reese SE, Reischl E, Richiardi L, Ring S, Roy RP, Rzehak P, Schoeters G, Schwartz DA, Sebert S, Snieder H, Sørensen TIA, Starling AP, Sunyer J, Taylor JA, Tiemeier H, Ullemaar V, Vafeiadi M, Van Ijzendoorn MH, Vonk JM, Vriens A, Vrijheid M, Wang P, Wiemels JL, Wilcox AJ, Wright RJ, Xu CJ, Xu Z, Yang IV, Yousefi P, Zhang H, Zhang W, Zhao S, Agha G, Relton CL, Jaddoe VWV, London SJ. Cohort Profile: Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE) Consortium. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 22-23u.
15. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Bright CJ, Byrne J, Feijen EAM, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuonen R, Linge H, Maule M, Merletti F, Øfstaas H, Ronckers CM, Skinner R, Teepen J, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Jakob Z, Haupt R, Lähteenmäki P, Zaletel LZ, Kuehni CE, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Hawkins MM. Risk of Subsequent Bone Cancers Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(2). doi: 10.1093/jnci/djx165.

16. Fiorito G, Vlaanderen J, Polidoro S, Gulliver J, Galassi C, Ranzi A, Krogh V, Grioni S, Agnoli C, Sacerdote C, Panico S, Tsai MY, Probst-Hensch N, Hoek G, Herceg Z, Vermeulen R, Ghantous A, Vineis P, Naccarati A; EXPOsOMICS consortium#. Oxidative stress and inflammation mediate the effect of air pollution on cardio- and cerebrovascular disease: A prospective study in nonsmokers. *Environ Mol Mutagen* 2018; 59: 234-246.
17. Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, Hüsing A, Vitonis AF, Johnson TS, Fichorova RN, Fashemi T, Yamamoto HS, Tjønneland A, Hansen L, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M, Severi G, Boeing H, Trichopoulou A, Papatesta EM, La Vecchia C, Palli D, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Onland-Moret NC, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HBA, Weiderpass E, Quirós JR, Duell EJ, Sánchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Larrañaga N, Nodin B, Jirstrom K, Idahl A, Lundin E, Khaw KT, Travis RC, Gunter M, Johansson M, Dossus L, Merritt MA, Riboli E, Terry KL, Cramer DW, Kaaks R. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2018; 142: 1355-1360.
18. Giaccone L, Evangelista A, Patriarca F, Sorasio R, Pini M, Carnevale-Schianca F, Festuccia M, Brunello L, Zallio F, Maffini E, Omedè P, Bringhen S, Mordini N, Fanin R, Ciccone G, Boccadoro M, Bruno B. Impact of New Drugs on the Long-Term Follow-Up of Upfront Tandem Autograft-Allograft Transplant in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 189-193.
19. Gillio-Tos A, Fiano V, Grasso C, Trevisan M, Gori S, Mongia A, De Marco L, Ronco G; and the New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group. Assessment of viral methylation levels for high risk HPV types by newly designed consensus primers PCR and pyrosequencing. *PLoS One* 2018; 13: e0194619.
20. Grabow D, Kaiser M, Hjorth L, Byrne J, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Bright CJ, de Vathaire F, Feijen EAM, Garwicz S, Hagberg O, Haupt R, Hawkins MM, Jakab Z, Kremer LCM, Kuehni CE, Kuonen R, Lähteenmäki PM, Reulen RC, Ronckers CM, Sacerdote C, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Winter DL, Winther JF, Zaletel LZ, Kaatsch P; PanCareSurFup Consortium. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 335-349.
21. Gulliver J, Morley D, Dunster C, McCrea A, van Nunen E, Tsai MY, Probst-Hensch N, Eeftens M, Imboden M, Ducret-Stich R, Naccarati A, Galassi C, Ranzi A, Nieuwenhuijsen M, Curto A, Donaire-Gonzalez D, Cirach M, Vermeulen R, Vineis P, Hoek G, Kelly FJ. Land use regression models for the oxidative potential of fine particles (PM<sub>2.5</sub>) in five European areas. *Environ Res* 2018; 160: 247-255.
22. Hovanec J, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel KH, Pohlman H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann HE, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Tardón A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Field J, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schüz J, Kendzia B, Pesch B, Brüning T, Behrens T. Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PLoS One* 2018; 13: e0192999.
23. Jung S, Allen N, Arslan AA, Baglietto L, Barricarte A, Brinton LA, Eggleston BL, Falk RT, Fortner RT, Helzlsouer KJ, Gao Y, Idahl A, Kaaks R, Krogh V, Merritt MA, Lundin E, Onland-Moret NC, Rinaldi S, Schock H, Shu XO, Sluss PM, Staats PN, Sacerdote C, Travis RC, Tjønneland A, Trichopoulou A, Tworoger SS, Visvanathan K, Weiderpass E, Zeleniuch-Jacquotte A, Dorgan JF. Anti-Müllerian Hormone and risk of ovarian cancer in nine cohorts. *Int J Cancer* 2018; 142: 262-270.
24. Kröger J, Meidtnier K, Stefan N, Guevara M, Kerrison ND, Ardanaz E, Aune D, Boeing H, Dorransoro M, Dow C, Fagherazzi G, Franks PW, Freisling H, Gunter MJ, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Kühn T, Mancini FR, Mattiello A, Nilsson PM, Olsen A, Overvad K, Palli D, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sala N, Salamanca-Fernández E, Sluijs I, Spijkerman AM, Tjønneland A, Tsilidis KK, Tumino R, van der Schouw YT, Forouhi NG, Sharp SJ, Langenberg C, Riboli E, Schulze MB, Wareham NJ. Circulating Fetuin-A and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes*. 2018 Mar 9. pii: db171268. doi: 10.2337/db17-1268. [Epub ahead of print]
25. Lia G, Brunello L, Bruno S, Carpanetto A, Omedè P, Festuccia M, Tosti L, Maffini E, Giaccone L, Arpinati M, Ciccone G, Boccadoro M, Evangelista A, Camussi G, Bruno B. Extracellular vesicles as potential biomarkers of acute graft-vs.-host-disease. *Leukemia* 2018; 32: 765-773.

26. Manzoni P, García Sánchez R, Meyer M, Stolfi I, Pugni L, Messner H, Cattani S, Betta PM, Memo L, Decembrino L, Bollani L, Rinaldi M, Fioretti M, Quercia M, Maule M, Tavella E, Mussa A, Tziella C, Laforgia N, Mosca F, Magaldi R, Mostert M, Farina D; Italian Task Force for the Study, and Prevention of Neonatal Fungal Infections and the Italian Society of Neonatology. Exposure to Gastric Acid Inhibitors Increases the Risk of Infection in Preterm Very Low Birth Weight Infants but Concomitant Administration of Lactoferrin Counteracts This Effect. *J Pediatr* 2018; 193: 62-67.e1.
27. Meidtner K, Podmore C, Kröger J, van der Schouw YT, Bendinelli B, Agnoli C, Arriola L, Barricarte A, Boeing H, Cross AJ, Dow C, Ekblom K, Fagherazzi G, Franks PW, Gunter MJ, Huerta JM, Jakszyn P, Jenab M, Katzke VA, Key TJ, Khaw KT, Kühn T, Kyrø C, Mancini FR, Melander O, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rodríguez-Barranco M, Sacerdote C, Sluijs I, Stepien M, Tjønneland A, Tumino R, Forouhi NG, Sharp SJ, Langenberg C, Schulze MB, Riboli E, Wareham NJ. Interaction of Dietary and Genetic Factors Influencing Body Iron Status and Risk of Type 2 Diabetes Within the EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 277-285.
28. Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Rebours V, Védié AL, Boeing H, Kaaks R, Katzke V, Bamia C, Naska A, Trichopoulou A, Berrino F, Tagliabue G, Palli D, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Weiderpass Vainio E, Gram IT, Skeie G, Chirlaque MD, Rodríguez-Barranco M, Barricarte A, Quirós JR, Dorronsoro M, Johansson I, Sund M, Sternby H, Bradbury KE, Wareham N, Riboli E, Gunter M, Brennan P, Duell EJ, Ferrari P. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 2018 Mar 9. doi: 10.1002/ijc.31367. [Epub ahead of print]
29. Nervo A, Gallo M, Samà MT, Felicetti F, Alfano M, Migliore E, Marchisio F, Berardelli R, Arvat E, Piovesan A. Lenvatinib in Advanced Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Snapshot of Real-life Clinical Practice. *Anticancer Res* 2018; 38: 1643-1649.
30. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, Thomas NE, Luo L, Corrales-Guerrero S, Cust AE, Sacchetto L, Zanetti R, Rosso S, Armstrong BK, Dwyer T, Venn A, Gallagher RP, Gruber SB, Marrett LD, Anton-Culver H, Busam K, Begg CB, Berwick M; GEM Study Group. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; 31: 287-296.
31. Pagano E. High prices and low clinical benefit: anomalies of the drug market. *Epidemiol Prev* 2018; 42: 92-93.
32. Passamonti B, Malaspina M, Fraser CG, Tintori B, Carlani A, D'Angelo V, Galeazzi P, Di Dato E, Mariotti L, Bulletti S, D'Amico MR, Gustinucci D, Martinelli N, Spita N, Cesarini E, Rubeca T, Giaimo M, Segnan N, Senore C. A comparative effectiveness trial of two faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Assessment of test performance and adherence in a single round of a population-based screening programme for colorectal cancer. *Gut* 2018; 67: 485-496.
33. Piccinelli C, Carnà P, Stringhini S, Sebastiani G, Demaria M, Marra M, Costa G, d'Errico A. The contribution of behavioural and metabolic risk factors to socioeconomic inequalities in mortality: the Italian Longitudinal Study. *Int J Public Health* 2018; 63: 325-335.
34. Pivetta E, Baldassa F, Masellis S, Bovaro F, Lupia E, Maule MM. Sources of Variability in the Detection of B-Lines, Using Lung Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Mar 26. pii: S0301-5629(18)30084-X. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.018. [Epub ahead of print]
35. Rangel N, Rondon-Lagos M, Annaratone L, Osella-Abate S, Metovic J, Mano MP, Bertero L, Cassoni P, Sapino A, Castellano I. The role of the AR/ER ratio in ER-positive breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: 163-172.
36. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Giordano L, Mantellini P, Paci E, Satolli R, Valenza M, Mosconi P. Decision aid and informed decision on breast cancer screening: the "DonnaInformata-Mammografia" project. *Recenti Prog Med* 2018; 109: 139-142. doi: 10.1701/2865.28911. Italian
37. Ronco G, Franceschi S. Cervical Cancer Screening: The Transformational Role of Routine Human Papillomavirus Testing. *Ann Intern Med* 2018; 168: 75-76.
38. Ronco G, Giorgi Rossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 47: 107-118.

39. Rudà R, Pellerino A, Franchino F, Bertolotti C, Bruno F, Mo F, Migliore E, Ciccone G, Soffietti R. Lacosamide in patients with gliomas and uncontrolled seizures: results from an observational study. *J Neurooncol* 2018; 136: 105-114.
40. Ruggeri GM, Qua Hiansen J, Pivetta E, Mashari A, Ballocca F, Pinto Ribeiro RV, Xin L, Badiwala M, Thampinathan B, Meineri M. Description of a Novel Set-Up for Functional Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Performance During Ex Vivo Heart Perfusion. *Anesth Analg*. 2018 Mar 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002866. [Epub ahead of print]
41. Sacerdote C, Ricceri F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: A review of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Mar 27. pii: S0168-8227(18)30202-X. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.002. [Epub ahead of print] Review.
42. Sandrucci S, Ponzetti A, Gianotti C, Mussa B, Lista P, Grignani G, Mistrangelo M, Bertetto O, Di Cuonzo D, Ciccone G. Different quality of treatment in retroperitoneal sarcomas (RPS) according to hospital-case volume and surgeon-case volume: a retrospective regional analysis in Italy. *Clin Sarcoma Res* 2018; 8: 3.
43. Segnan N. Mammography: is it better an innocent in prison or a guilty roam free? *Epidemiol Prev* 2018; 42: 83-85.
44. Senore C, Correale L, Regge D, Hassan C, Iussich G, Silvani M, Arrigoni A, Morra L, Segnan N. Flexible Sigmoidoscopy and CT Colonography Screening: Patients' Experience with and Factors for Undergoing Screening-Insight from the Proteus Colon Trial. *Radiology* 2018; 286: 873-883.
45. Sivaram S, Majumdar G, Perin D, Nessa A, Broeders M, Lynge E, Saraiya M, Segnan N, Sankaranarayanan R, Rajaraman P, Trimble E, Taplin S, Rath GK, Mehrotra R. Population-based cancer screening programmes in low-income and middle-income countries: regional consultation of the International Cancer Screening Network in India. *Lancet Oncol* 2018; 19: e113-e122.
46. Tabbò F, Nottesgar A, Guerrera F, Migliore E, Luchini C, Maletta F, Veronese N, Montagna L, Gaudio M, Di Giacomo F, Filosso PL, Delsedime L, Ciccone G, Scarpa A, Sapino A, Oliaro A, Ruffini E, Inghirami G, Chilosi M. Cell of origin markers identify different prognostic subgroups of lung adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2018 Jan 30. pii: S0046-8177(18)30030-3. doi: 10.1016/j.humpath.2018.01.017. [Epub ahead of print]
47. Terracciano C, Farina O, Esposito T, Lombardi L, Napolitano F, De Blasiis P, Ciccone G, Todisco V, Tuccillo F, Bernardini S, Di Iorio G, Melone MAB, Sampaolo S. Successful long-term therapy with flecainide in a family with paramyotonia congenita. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb 27. pii: jnnp-2017-317615. doi: 10.1136/jnnp-2017-317615. [Epub ahead of print] No abstract available.
48. Vale DB, Anttila A, Ponti A, Senore C, Sankaranarayanan R, Ronco G, Segnan N, Tomatis M, Žakelj MP, Elfström KM, Lönnberg S, Dillner J, Basu P. Invitation strategies and coverage in the population-based cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer Prev* 2018 Mar 21. doi: 10.1097/CEJ.000000000000426. [Epub ahead of print]
49. Zaja F, Salvi F, Rossi M, Sabattini E, Evangelista A, Ciccone G, Angelucci E, Gaidano G, Zanni M, Ladetto M, Chiappella A, Vitolo U, Zinzani PL, Califano C, Tucci A, Patti C, Pileri SA, Lenti V, Piccaluga PP, Cavallo F, Volpetti S, Perali G, Assouline S, Mann KK, Morin R, Alcaide M, Bushell K, Fanin R, Levis A. Single-agent panobinostat for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcome and correlation with genomic data. A phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Leuk Lymphoma* 2018: 1-7.