

Rapporto
2021



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

Epidemiologia e Prevenzione dei Tumori in Piemonte



Università degli Studi di Torino



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino



Azienda Ospedaliero-Universitaria
Maggiore della Carità di Novara

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

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

Finito di stampare: aprile 2021

Indice

Introduzione pag. 5

Aree di intervento

- Epidemiologia eziologica pag. 9
- Epidemiologia clinica pag. 10
- Prevenzione primaria pag. 11
- Prevenzione secondaria pag. 12
- Registro tumori pag. 13
- Rete oncologica pag. 14

Progetti

- Epidemiologia eziologica pag. 21
- Epidemiologia clinica pag. 60
- Prevenzione primaria pag. 82
- Prevenzione secondaria pag. 93
- Registro tumori pag. 147
- Rete oncologica pag. 158

Pubblicazioni

- Elenco pubblicazioni 2020/21 pag. 165

Il CPO Piemonte

Il Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte - CPO Piemonte riunisce e coordina le strutture del Servizio Sanitario Regionale impegnate in molteplici attività che vanno dalla sorveglianza, ricerca e valutazione sulla diffusione e la prevenzione dei tumori al monitoraggio e promozione della qualità dell'assistenza oncologica, dal supporto alla ricerca di tipo clinico all'analisi dei rischi di cancerogenicità legati agli stili di vita, alle condizioni ambientali e lavorative. Le due grandi direttrici operative nelle quali confluiscono gli studi e i progetti condotti dal CPO Piemonte, e che ne rappresentano le macro aree di intervento, sono dunque l'epidemiologia e la prevenzione.

Il Rapporto annuale, attraverso la presentazione delle iniziative in corso, illustra l'attività svolta dal CPO Piemonte e ne traccia gli obiettivi futuri, evidenziandone la peculiarità data dalla sua duplice vocazione: da una parte garantire lo svolgimento delle attività istituzionali condotte dalle strutture afferenti, dall'altra investire risorse umane e materiali in progetti di ricerca sia in ambito locale sia su scala internazionale.

Dal 1995 il CPO svolge la propria attività attraverso sei articolazioni: Epidemiologia eziologica, Epidemiologia clinica, Prevenzione primaria, Prevenzione 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 e 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.

Epidemiologia e prevenzione, dunque, sono le due aree di intervento, fortemente interconnesse, del CPO. La convinzione profonda di coloro che lavorano e collaborano con il Centro, infatti, è che non sia possibile fare prevenzione senza solide basi epidemiologiche, e che la ricerca epidemiologica, a sua volta, presupponga l'obiettivo della prevenzione.

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 che richiedono crescenti risorse umane e materiali.

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 il nostro tempo, la prevenzione rimane 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 tutelare 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.

I risultati dei lavori svolti dai vari gruppi di ricerca impegnati nell'ambito del CPO sono costantemente 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 accessibili tramite costanti aggiornamenti pubblicati sul sito web www.cpo.it.

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.

Al CPO, che ha sede presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino ed è coordinato da Lorenzo Richiardi, 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.

Aree 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 agenti cancerogeni e neoplasie (ad es. amianto e mesotelioma, fumo e tumori polmonari) 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 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, professionali e non.

Gli studi sulle esposizioni lavorative e ambientali 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), centro operativo per il Piemonte del Registro Nazionale Mesoteliomi.

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 riguarda i determinanti individuali (biologici o di esposizione) della prognosi e degli effetti tardivi.

L'articolazione è inoltre impegnata in alcune linee di ricerca relative a malattie non oncologiche, ma che risultano di interesse per i loro aspetti metodologici innovativi, o che sviluppano approfondite riflessioni sull'inferenza causale.

Infine, una particolare attenzione viene rivolta alle esposizioni che agiscono nelle fasi precoci della vita. Esiste uno stretto legame tra le esposizioni e gli stili di vita e l'insorgenza di patologie tumorali e non. Meno noto è il ruolo svolto da determinate esposizioni che agiscono fin dalla vita prenatale: lo studio di queste finestre temporali è mirato a migliorare le conoscenze dei fattori che nel periodo intrauterino e nel corso dell'infanzia influenzano la salute delle persone fino a coinvolgere la loro intera esistenza (life course epidemiology).

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).

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

- condurre progetti di ricerca e di valutazione su aspetti rilevanti per la qualità dell'assistenza oncologica regionale;
- diffondere l'approccio dell'EBM al fine di favorire sia il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica sia 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);
- offrire consulenza epidemiologica e statistica nella fase di progettazione, conduzione e analisi a unità operative 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 (RTP), 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, European Society for Gastrointestinal Endoscopy, 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;
- collaborare 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.

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, attività, questa, di importanza strategica nel settore della programmazione.

L'articolazione gestisce la piattaforma web EPICLIN (www.epiclin.it), appositamente predisposta per la raccolta, randomizzazione, gestione e monitoraggio dei dati in studi multicentrici.

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.

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;
- migliorare l'integrazione tra gli obiettivi di salute e le politiche di prevenzione.

In coerenza con gli obiettivi fissati dai Piani di prevenzione nazionale e regionale l'articolazione è impegnata 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.

Un'adeguata strategia di prevenzione primaria non si basa solo sull'identificazione dei fattori di rischio, ma anche e soprattutto sulla valutazione di quanto determinati target, che siano gruppi di popolazione o il singolo individuo, risultino 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.).

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 precancerose per eradicarle, prevenendo i tumori invasivi.

La prevenzione secondaria si effettua attraverso programmi di screening, strategie di diagnosi precoce, mirate a fasce di popolazione ben definite (popolazione obiettivo) e basate su prove di efficacia.

Gli screening per questi tumori 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.

In Piemonte il programma di screening Prevenzione Serena è 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.

L'articolazione si occupa delle seguenti attività:

- 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 Coordinamento Regionale di Screening dei Tumori;
- 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.

Il CPO Piemonte, attraverso l'articolazione Prevenzione secondaria, contribuisce in maniera sostanziale, con responsabilità di elaborazione e di redazione, alla stesura e pubblicazione di linee guida e di valutazioni periodiche dei risultati del monitoraggio per ciascuno dei tre screening, sia a livello italiano, in collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), sia in ambito europeo, in collaborazione con l'International Agency for Research on Cancer (IARC) e il Joint Research Center.

L'articolazione è particolarmente impegnata sul tema delle disuguaglianze di salute attraverso diverse iniziative di contrasto e contenimento tra le quali si segnala il progetto di valutazione della partecipazione delle donne straniere invitate ai programmi regionali di screening femminili, e le azioni strategiche volte a promuovere la partecipazione agli screening femminili da parte delle donne straniere temporaneamente presenti (STP), nonché delle donne nomadi.

Rientra infine nell'ambito di intervento dell'articolazione la 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), il Registro Tumori Infantili (RTI) e il Registro Mesoteliomi Maligni (RMM).

Il Registro Tumori Piemonte, fondato da Enrico Anglesio nel 1965, è stato il primo registro tumori a essere attivato in Italia. 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.

In epoca più recente, la Regione Piemonte, tramite 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 tutto il 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" e può rappresentare il Piemonte nella Rete Nazionale dei Registri dei Tumori istituita con L. n. 29 del 22/03/2019.

Il Registro Tumori Infantili 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 RTI conduce, inoltre, studi sulla qualità di vita e secondi tumori dei lungo-sopravvissuti, 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).

Il Registro Mesoteliomi Maligni, 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;
- 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.

Rete oncologica

L'articolazione, oltre a condurre una propria attività autonoma, opera 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.

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 inquadrate in altre articolazioni del CPO, in particolare Epidemiologia clinica e Registro tumori.

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 rappresentano un importante contributo al 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).

L'articolazione collabora inoltre 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.



Progetti

Progetti 2020/21

Le iniziative svolte 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	21
4.002	Studi su particolari coorti di esposti ad amianto in Piemonte e in Italia	23
4.003	Incidenza, eziologia e prognosi dei mesoteliomi in Piemonte	25
4.004	Alimentazione e rischi di cancro: studio prospettico EPIC	27
4.006	Studio europeo sui tumori rari	29
4.009	Studio multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori infantili linfemopoietici e dei neuroblastomi (SETIL)	30
4.018	Studio GEM: un modello per la suscettibilità genetica - Fase 2: sopravvivenza dei soggetti GEM	32
4.023	Biologia molecolare dei mesoteliomi maligni	33
4.025	Tumori dell'endometrio, alimentazione, peso corporeo e interazioni geni-ambiente	35
4.028	Fattori ambientali e suscettibilità genetica nell'eziologia dei tumori del capo e del collo: studio epidemiologico multicentrico europeo	36
4.033	Coorte di nuovi nati basata su web: il progetto NINFEA	38
4.051	Studio caso-controllo sui determinanti genetici e ambientali del tumore della vescica	40
4.053	Synergy	41
4.054	Studio EPSAM - Esposizioni Postnatali e Salute Maschile	42
4.055	Frequenza e infettività di HCV-RNA nei linfociti di soggetti con patologie non correlate a HCV	43
4.060	Marcatori di diagnosi e prognosi per il tumore della prostata	44
4.061	MOBI-Kids: rischio di tumore cerebrale da esposizione alle radiofrequenze durante l'infanzia e l'adolescenza. Uno studio multicentrico internazionale	46
4.065	Studio Piccolipiù: arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nuovi nati	48
4.066	Stato di metilazione di HLA-G, infezione da HPV e neoplasie cervicali: studio caso-controllo condotto su una popolazione brasiliana	49
4.069	Applicazione dei metodi dell'inferenza causale	51
4.071	Studio multicentrico italiano sui linfomi non Hodgkin	52
4.073	Uso di Big data in Epidemiologia ambientale e occupazionale (BEEP)	53
4.074	OMEGA-NET: Rete per il coordinamento e l'armonizzazione delle coorti europee occupazionali	55
4.075	Studio degli effetti del cambiamento climatico sulla trasmissione di malattie infettive	57
4.076	HEADSpAcE. Studi traslazionali sulla patologia oncologica del distretto del capo-collo in Sud America ed Europa	58
4.077	RIAS "Integrazione, formazione e valutazione di impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute: Rete Italiana Ambiente e Salute"	59

Epidemiologia clinica		
5.002	Evidence-Based Medicine e qualità dell'assistenza ospedaliera	60
5.016	Centro per i trial clinici e progetto EPICLIN	62
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	64
5.027	Ecografia toracica nei pazienti con dispnea nel Dipartimento di Emergenza	65
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)	67
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	69
5.032	Supporto alla ricerca clinica svolta presso l'Ospedale "Maggiore della Carità" di Novara	71
5.034	Progetto Rhapsody (IM12): valutazione del rischio di insorgenza e di progressione del diabete di tipo 2 per consentire una modificazione della patologia	72
5.035	Valutazione comparativa di diverse strategie di interventi di Audit & Feedback nel miglioramento della qualità e dell'equità dell'assistenza oncologica regionale	73
5.036	La valutazione dei farmaci oncologici	75
5.037	Protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): studio clinico randomizzato a cluster con disegno "stepped wedge" per la valutazione della gestione peri-operatoria dei pazienti con tumore coloretale e delle pazienti sottoposte a isterectomia per patologia ginecologica benigna o per neoplasie dell'utero in Regione Piemonte	76
5.038	Monitoraggio, per scopi descrittivi e analitici, dei casi con accesso nell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino con diagnosi di COVID-19	78
5.039	PLACO-COVID - Studio randomizzato di fase 2 a tre bracci per la valutazione dell'efficacia terapeutica del plasma nei pazienti affetti da COVID-19	79
5.040	Studio sull'impatto del COVID-19 nel setting delle cure primarie in Piemonte	80
5.041	Studi epidemiologici su SARS-CoV-2	81

Prevenzione primaria		
1.002	Archivio cancerogeni	82
1.007	STI.VI. Studio pilota di valutazione di interventi di prevenzione primaria nella popolazione invitata nei programmi di screening mammografico e coloretale	83
1.009	Realizzazione e diffusione della IV edizione del Codice Europeo contro il Cancro	85
1.010	Laboratorio della Prevenzione	87
1.011	SMART: Strategie innovative per Migliorare le Abitudini di vita e Ridurre l'incidenza di Tumori e di altre malattie croniche non trasmissibili	89
1.012	Rete per la Prevenzione	91
1.013	Impatto della restrizione calorica e dell'attività fisica adattata in pazienti con cancro della mammella in fase preoperatoria (Fase II)	92

Prevenzione secondaria		
3.001	Prevenzione Serena - Programma regionale di screening dei tumori della cervice uterina, della mammella e del colon-retto	93
3.002	Valutazione di processo e impatto per lo screening del cervicocarcinoma	95
3.003	Monitoraggio e valutazione corrente di progetti di promozione della qualità nei programmi regionali di screening mammografico	96
3.004	Monitoraggio di indicatori di qualità della diagnosi e del trattamento del carcinoma mammario	97
3.005	Studio multicentrico controllato e randomizzato di valutazione di efficacia dello screening sigmoidoscopico nella prevenzione del carcinoma coloretale (SCORE)	99
3.005 ^{All.}	Banca biologica dei polipi colorettali	100
3.008	Confronto tra diverse politiche di screening per il cancro coloretale. Progetto dimostrativo a Torino e studio multicentrico italiano - SCORE ₂	102
3.011	Confronto di diverse metodiche di screening dei tumori colorettali. Valutazione della colonscopia come test di screening - SCORE ₃	103
3.012	Costruzione di un database di dati individuali per la valutazione dello screening mammografico in Europa - Progetto DWH nazionale di screening	104
3.014	Interventi di prevenzione secondaria dei tumori della cervice uterina e della mammella nel cantone di Zenica-Doboj (Bosnia Erzegovina)	105
3.016	Impatto dello screening sull'incidenza e sulla mortalità per tumore della mammella	107
3.018	Prevenzione Serena. Integrazione anche nella prevenzione. La prevenzione dei tumori femminili nelle donne straniere in Piemonte	108
3.026	Utilizzo della colonscopia virtuale come test di screening dei tumori colorettali. Confronto con la sigmoidoscopia	110
3.028	Service per la valutazione di processo e di impatto dei programmi regionali di screening mammografico, cervicale e del colon-retto	112
3.033	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	113
3.036	Lo screening dei tumori e la diagnosi precoce nei Paesi del Mediterraneo	114
3.037	Valore predittivo di criteri combinati per la personalizzazione dello screening mammografico e nuove opportunità offerte da marcatori molecolari circolanti (Studio Andromeda)	116
3.039	Valutazione dell'accuratezza della videocapsula del colon (PillCam Colon2) in un contesto di screening. Studio prospettico italiano	118
3.041	Tailored breast screening (TBS) in donne di 45-49 anni: uno studio randomizzato di popolazione e di non-inferiorità	119
3.043	Lo screening per il cancro nell'Unione Europea. Una survey del CPO Piemonte con l'International Agency for Research on Cancer	121
3.045	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 dei biomarcatori coinvolti nella cancerogenesi	123
3.046	Valutazione della partecipazione e degli esiti nelle donne straniere invitate ai programmi di screening cervicale e mammografico in Piemonte	125
3.048	EPoS II e III - Valutazione dell'efficacia di protocolli di sorveglianza post-polipectomia nel ridurre l'incidenza di cancro coloretale a 10 anni	126
3.049	Tumore al seno e screening: studio su uno strumento informativo per una scelta consapevole	128
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	129

3.051	EU-TOPIA	130
3.052	Marker biologici per la gestione delle donne HPV positive	132
3.053	Analisi pooled dei dati dei trial randomizzati europei e sviluppo di un modello matematico per le neoplasie cervicali	133
3.054	Screening con HPV nelle donne più giovani e screening nelle donne vaccinate	134
3.055	Esecuzione della biopsia in colposcopia e rischio di cancro invasivo	135
3.056	Dimensioni delle lesioni precancerose trovate con test HPV e con citologia	136
3.057	Programma di formazione teorico-pratica per i professionisti nella sanità della Regione Piemonte. Anno 2020-2021	137
3.058	Studio MISS - Qual è il miglior intervallo di screening per il tumore del seno per le donne tra 45-49 anni e tra 70-74 anni?	138
3.059	Screening stratificato sul rischio per il tumore del collo dell'utero	140
3.060	Progetto pilota di un programma di screening per il tumore polmonare integrato con la cessazione del fumo: percorsi, selezione dei soggetti e protocolli diagnostici, in vista di una valutazione HTA	141
3.061	Utilizzo di panel di biomarcatori per la predizione del rischio di adenomi avanzati o cancro del colon-retto in soggetti aderenti ad un programma di screening	143
3.062	La tomosintesi come test primario di screening: un trial randomizzato controllato multicentrico	144
3.063	Applicazione delle linee guida europee sullo screening coloretale nei programmi di screening in Italia, Romania e Slovacchia	146

Registro tumori

2.001	Incidenza dei tumori nella popolazione piemontese	147
2.002	Sopravvivenza: aggiornamento del follow-up, analisi, divulgazione dei risultati e contributi a studi collaborativi	148
2.003	Registrazione della mortalità tumorale nella Regione Piemonte	150
2.006	Follow-up della coorte EPIC-Torino: end point di stato in vita, causa di morte e incidenza tumorale	151
2.007	Registro Tumori Infantili del Piemonte	152
2.011	Qualità di vita dei lungo-sopravvissuti dopo tumore infantile	154
2.016	Produzione di indicatori di prevalenza dei tumori nella popolazione torinese	155
2.023	I tumori nella popolazione immigrata in Piemonte dall'estero. Stima della frequenza nel prossimo decennio	156
2.029	Indicatori di processo e di risultato dei programmi di screening	157

Rete oncologica

6.001	Uso dei dati epidemiologici per la programmazione e la valutazione dell'assistenza oncologica	158
6.004	Formazione interattiva multidisciplinare e aggiornamento permanente per le unità diagnostico-terapeutiche di senologia (FIM)	160
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	161

Rischio di mesotelioma maligno ed esposizione ambientale e lavorativa ad amianto

Responsabile del progetto Daniela Ferrante
Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo 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 rientra, a sua volta, nel programma di ricerca collaborativa INAIL BRIC ID 55.

Le indagini sui casi 1987-1994 e 1995-1997 avevano a suo tempo definito l'andamento spaziale del rischio di mesotelioma, decrescente con centro sullo stabilimento ETERNIT a Casale Monferrato. Analogo 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. E' in corso l'analisi spaziale per i dati dello studio caso-controllo 2001-2006.

Sono stati individuati alcuni clusters di casi entro Casale Monferrato, che potranno essere approfonditi su una serie più numerosa di soggetti. Questi 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.

Materiali e metodi

Il progetto utilizza la metodologia caso-controllo. I casi sono rilevati in collaborazione con il Registro Mesoteliomi Maligni. I controlli provengono 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.

Collaboratori

Corrado Magnani, Dario Mirabelli, Enrica Migliore, Carol Brentisci, Antonella Stura, 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 Piemonte.

Pubblicazioni

- Airoldi C, Ferrante D, Mirabelli D, Azzolina D, Magnani C. Evaluation of Nonresponse Bias in a Case-Control Study of Pleural Mesothelioma. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E6146. doi: 10.3390/ijerph17176146. PMID: 32847019 (IF 2.849)
- Airoldi C, Ferrante D, Miligi L, et al. Estimation of Occupational Exposure to Asbestos in Italy by the Linkage of Mesothelioma Registry (ReNaM) and National Insurance Archives. *Methodology and Results. Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E1020. PMID: 32041124 (IF 2.849)
- Oddone E, Bollon J, Nava CR, et al. Predictions of Mortality from Pleural Mesothelioma in Italy After the Ban of Asbestos Use. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17.
- Marsili D, Magnani C, Canepa A, et al. Communication and health education in communities experiencing asbestos risk and health impacts in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2019;55:70-79.
- Comba P, D'Angelo M, Fazzo L, et al. Mesothelioma in Italy: the Casale Monferrato model to a national epidemiological surveillance system. *Ann Ist Super Sanita* 2018; 54: 139-148.
- Barbieri PG, Mirabelli D, Magnani C, Broilo A. On the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: A necropsy-based study of 171 cases (1997-2016). *Tumori* 2018 Apr 1:300891618765538. doi: 10.1177/0300891618765538. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29714657.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Daniela Ferrante

Coordinamento Istituto Superiore di Sanità e INAIL

Obiettivi e sviluppo del progetto

Nel contesto del monitoraggio sull'andamento dell'epidemia di mesotelioma in Italia e in aree di peculiare 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.

Recenti sviluppi.

- Follow-up coorte pool di ex esposti (comprensiva di ETERNIT e mogli): completata, articolo pubblicato.
- Follow-up della coorte degli ex minatori di crisotilo: completata, articolo pubblicato.
- Coorte dei lavoratori del cemento-amianto nell'ambito della coorte pool di ex esposti: analisi completata e articolo pubblicato.
- Andamento del rischio per tumore pleurico e peritoneale per tempo dalla prima esposizione della coorte pool: articolo pubblicato.
- Approfondimento nell'ambito del progetto delle coorti pool sulla mortalità per asbestosi: articolo pubblicato.
- Approfondimento per settore industriale: articolo pubblicato.

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.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Corrado Magnani, Dario Mirabelli, Enrico Oddone, Enrica Migliore, Antonella Stura, Manuela Gangemi.

Risorse e finanziamento

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 e del BRIC 55 dell'INAIL.

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO.

Pubblicazioni

- Girardi P, Merler E, Ferrante D, et al. Factors Affecting Asbestosis Mortality Among Asbestos-Cement Workers in Italy. *Ann Work Expo Health* 2020; 64: 622-635. PMID: 32328661 (IF 0.716)
- Silvestri S, Ferrante D, Giovannini A, et al. Asbestos Exposure of Chrysotile Miners and Millers in Balangero, Italy. *Ann Work Expo Health* 2020; 64: 636-644. PMID: 32358603 (IF 0.716)
- Magnani C, Silvestri S, Angelini A, et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: asbestos related mortality by industrial sector and cumulative exposure. *Ann Ist Super Sanita* 2020; 56: 292-302. PMID: 32959795 (IF 1.370)
- Ferrante D, Mirabelli D, Silvestri S, et al. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med* 2020; 63: 135-145. PMID: 31821579 (IF 1.739)
- Barone-Adesi F, Ferrante D, Chellini E, et al. Role of asbestos clearance in explaining long-term risk of pleural and peritoneal cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Occup Environ Med* 2019;76:611-616.
- Luberto F, Ferrante D, Silvestri S, et al. Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy. *Environ Health* 2019;18:71.
- Cuccaro F, Nannavecchia AM, Silvestri S, et al. Mortality for Mesothelioma and Lung Cancer in a Cohort of Asbestos Cement Workers in BARI (Italy): Time Related Aspects of Exposure. *J Occup Environ Med* 2019; 61:410-416.
- 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.

Incidenza, eziologia e prognosi dei mesoteliomi in Piemonte

Responsabile del progetto Enrica Migliore

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

Lo studio persegue i seguenti obiettivi:

- 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).

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 2020.
- Intervista dei casi: attività svolta in modo continuo nel 2020.
- Rilevazione sistematica degli esami isto- e citologici presso i servizi di Anatomia patologica, fino al 31/12/2019: in corso.
- Estrazione dei ricoveri 2018 di possibili casi dagli archivi SDO e valutazione della loro documentazione clinica: completata.
- Analisi dei tassi di incidenza di mesotelioma a tutto il 2018: in corso.
- Studio di sopravvivenza dei casi a tutto il 2018: in corso.
- Valutazione delle esposizioni dei casi a tutto il 2018: completata.
- Trasmissione dati a tutto il 2018 al ReNaM: completata.
- Pubblicazione statistiche a tutto il 2018 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.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

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

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Pubblicazioni

- Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, et al; ReNaM Working Group. The epidemiological surveillance of malignant mesothelioma in Italy (1993-2015): methods, findings, and research perspectives. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 23-30. PMID: 32374111 (IF 1.071)
- Airoldi C, Ferrante D, Miligi L, et al. Estimation of Occupational Exposure to Asbestos in Italy by the Linkage of Mesothelioma Registry (ReNaM) and National Insurance Archives. *Methodology and Results. Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E1020. PMID: 32041124 (IF 2.849)
- Consonni D, Migliore E, et al. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy. *Environ Res.* 2019; 177:108636.
- 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.

Alimentazione e rischi di cancro: studio prospettico EPIC

Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote

Coordinamento International Agency for Research on Cancer (IARC)

Obiettivi e sviluppo del progetto

EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) è uno studio multicentrico 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: tumori, malattie cerebro e cardiovascolari, diabete, malattie neurologiche, malattie infiammatorie dell'intestino e malattie autoimmuni.

Lo studio comprende le coorti reclutate in 9 Paesi europei per un totale di circa 400mila partecipanti adulti sani.

Materiali e metodi

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, comportamenti sessuali, 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.

Routinariamente sono effettuati follow-up di mortalità e follow-up di incidenza per tutti i tumori. E' in corso l'aggiornamento del follow-up di incidenza di tumori al 31/12/2019 e di mortalità al 31/12/2020. Sulla base di specifici progetti vengono effettuati follow-up di incidenza per malattie croniche non tumorali, in particolare sono in corso l'aggiornamento di incidenza per diabete, malattie cardiovascolari, malattie autoimmuni e neurologiche al 31/12/2019.

Collaboratori

Laura Fiorini, Laura De Marco.

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Christakoudi S, et al. Weight change in middle adulthood and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2021; 148: 1637-1651. PMID: 33038275
- Aleksandrova K, et al. Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score. *BMC Med* 2021; 19: 1. PMID: 33390155
- Berger E, et al. The impact of lifecourse socio-economic position and individual social mobility on breast cancer risk. *BMC Cancer* 2020; 20: 1138. PMID: 33228587 (IF 3.150)
- Cai L, et al. Genome-wide association analysis of type 2 diabetes in the EPIC-InterAct study. *Sci Data* 2020; 7: 393. PMID: 33188205 (IF 5.541)
- Saberi Hosnijeh F, et al. Association between anthropometry and lifestyle factors and risk of B-cell lymphoma: An exposome-wide analysis. *Int J Cancer*. 2020 Oct 31. doi: 10.1002/ijc.33369. Online ahead of print. PMID: 33128820 (IF 5.145)
- Zheng JS, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D metabolites and type 2 diabetes in European populations: A meta-analysis and Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 2020; 17: e1003394. doi: 10.1371/journal.pmed.1003394. eCollection 2020 Oct. PMID: 33064751 (IF 10.500)
- Deschasaux M, et al. Association between nutritional profiles of foods underlying Nutri-Score front-of-pack labels and mortality: EPIC cohort study in 10 European countries. *BMJ* 2020; 370: m3173. PMID: 32938660 (IF 30.223)

- Christakoudi S, et al. A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Sci Rep* 2020; 10: 14541. PMID: 32883969 (IF 3.998)
- Seyed Khoei N, et al. Circulating bilirubin levels and risk of colorectal cancer: serological and Mendelian randomization analyses. *BMC Med* 2020; 18: 229. PMID: 32878631 (IF 6.782)
- Castagné R, et al. A multi-omics approach to investigate the inflammatory response to life course socioeconomic position. *Epigenomics* 2020; 12: 1287-1302. PMID: 32875816 (IF 3.830)
- Ibsen DB, et al. Replacement of Red and Processed Meat With Other Food Sources of Protein and the Risk of Type 2 Diabetes in European Populations: The EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2660-2667. PMID: 32868270 (IF 16.019)
- Gagliardi A, et al. Stochastic Epigenetic Mutations Are Associated with Risk of Breast Cancer, Lung Cancer, and Mature B-cell Neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 2026-2037. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0451. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788174 (IF 4.561)
- Mahamat-Saleh Y, et al. Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC). *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 1057-1067. PMID: 32710289 (IF 7.135)
- Sieri S, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: a pan-European cohort study. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 631-643. PMID: 32619242 (IF 6.766)
- Wedekind R, et al. A metabolomic study of red and processed meat intake and acylcarnitine concentrations in human urine and blood. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 381-388. PMID: 32492168 (IF 6.766)
- Peters S, et al. Alcohol Consumption and Risk of Parkinson's Disease: Data from a Large Prospective European Cohort. *Mov Disord* 2020; 35: 1258-1263. PMID: 32357270 (IF 8.679)
- Butt J, et al. Antibody Responses to Helicobacter pylori and Risk of Developing Colorectal Cancer in a European Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1475-1481. PMID: 32332031 (IF 4.561)
- Idahl A, et al. Serologic markers of Chlamydia trachomatis and other sexually transmitted infections and subsequent ovarian cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2020; 147: 2042-2052. PMID: 32243586 (IF 5.145)
- Laine JE, et al. Reducing socio-economic inequalities in all-cause mortality: a counterfactual mediation approach. *Int J Epidemiol* 2020; 49: 707. PMID: 32048712 (IF 7.707)
- Casabonne D, et al. Serum levels of hsa-miR-16-5p, -29a-3p, -150-5p, -155-5p and -223-3p and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia in the EPIC study. *Int J Cancer* 2020; 147: 1315-1324. PMID: 32012253 (IF 5.145)
- Schoemaker MJ, et al. Adult weight change and premenopausal breast cancer risk: A prospective pooled analysis of data from 628,463 women. *Int J Cancer* 2020; 147: 1306-1314. PMID: 32012248 (IF 5.145)
- Gentiluomo M, et al. Mitochondrial DNA Copy-Number Variation and Pancreatic Cancer Risk in the Prospective EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 681-686. PMID: 31932413 (IF 4.561)
- Rolandsson O, et al. Autoimmunity plays a role in the onset of diabetes after 40 years of age. *Diabetologia* 2020; 63: 266-277. PMID: 31713011 (IF 6.990)
- Kliemann N, et al. Predicted Basal Metabolic Rate and Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Epic). *Int J Cancer* 2020; 147: 648-661. PMID: 31652358 (IF 5.145)
- Harms LM, et al. Plasma polyphenols associated with lower high-sensitivity C-reactive protein concentrations: a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Br J Nutr* 2020; 123: 198-208. PMID: 31583990 (IF 3.334)
- Naudin S, et al. Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 975-986. PMID: 31564045 (IF 7.135)
- Dagnino S, et al. Agnostic Cys34-albumin adductomics and DNA methylation: Implication of N-acetylcysteine in lung carcinogenesis years before diagnosis. *Int J Cancer* 2020; 146: 3294-3303. doi: 10.1002/ijc.32680. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31513294 (IF 5.145)
- Cervenka I, et al. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2020; 146: 3267-3280. PMID: 31506954 (IF 5.145)
- Zamora-Ros R, et al. Polyphenol intake and differentiated thyroid cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 1841-1850. PMID: 31342519 (IF 5.145)
- Solans M, et al. Inflammatory potential of diet and risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Nutr* 2020; 59: 813-823. PMID: 30903361 (IF 4.664)
- Perez-Cornago A, et al. Intake of individual fatty acids and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2020; 146: 44-57. PMID: 30807653 (IF 5.145)

Studio europeo sui tumori rari

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Coordinamento CPO Piemonte per l'Italia (studio multicentrico europeo)

Obiettivi e sviluppo del progetto

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

La raccolta dati è terminata nel 1998 (circa 2mila casi e 4mila controlli). Sono stati validati i dati raccolti e sono stati pubblicati ad oggi sedici articoli (altri articoli sono in corso di stesura). Nel 2020 sono proseguite le analisi dei dati e la pubblicazione di ulteriori risultati.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Franco Merletti.

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

- Eriksson M, Kaerlev L, Johansen P, et al. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for thymoma - A European case-control study. *Cancer Epidemiol* 2019; 61: 133-138.
- 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, Lynge 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.

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

Responsabile del progetto Daniela Ferrante

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo 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.

La raccolta dati si è conclusa e sono inclusi i casi incidenti entro il 31/12/2001 e i relativi controlli.

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 (gas di scarico e indicatori di traffico);
- esposizione personale a benzene;
- esposizione occupazionale a ELF dei genitori.

Il progetto partecipa al Consorzio Internazionale CLIC coordinato dalla Southern California University e dalla International Agency for Research on Cancer (IARC).

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Tiziana Cena, Marco Gilardetti, Assunta Rasulo, Vanda Macerata, Corrado Magnani, Dario Mirabelli, Alessandra Ranucci.

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Talibov M, Olsson A, Bailey H, et al. Parental occupational exposure to low-frequency magnetic fields and risk of leukaemia in the offspring: findings from the Childhood Leukaemia International Consortium (CLIC). *Occup Environ Med* 2019;76:746-753.
- Panagopoulou P, Skalkidou A, Marcotte E, et al. Parental age and the risk of childhood acute myeloid leukemia: results from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol*. 2019; 59:158-165.
- Petridou ET, Georgakis MK, Erdmann F, et al. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur J Epidemiol* 2018;33:965-976.
- Orsi L, Magnani C, Petridou ET, et al. Living on a farm, contact with farm animals and pets, and childhood acute lymphoblastic leukemia: pooled and meta-analyses from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Med* 2018; 7: 2665-2681.
- Magnani C, Ranucci A, Badaloni C, et al. Road Traffic Pollution and Childhood Leukemia: A Nationwide Casecontrol 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. (IF 4.889)
- 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.
- 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)
- 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 Nov; 47: 694-705.
- 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.

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

Responsabile del progetto Stefano Rosso

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo 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 a elevato 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 introdotto 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 è stata calcolata la sopravvivenza dei soggetti reclutati durante lo studio e analizzata in rapporto alle variabili genetiche disponibili.

Lo studio è concluso e sta producendo analisi e pubblicazioni.

Continua la pubblicazione degli articoli scientifici.

Materiali e metodi

Poiché la proporzione di melanomi che manifestano in modo multiplo non è 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. I casi (melanomi multipli) sono stati reclutati per 4 anni, e i controlli (melanomi primitivi singoli) per un anno.

Nel caso di Torino, sono stati identificati, intervistati e si è ottenuto un campione biologico di 200 controlli e 25 casi.

La fase 2 è consistita in 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.

Collaboratori

Irene Sobrato, Paola Busso, Franca Gilardi.

Pubblicazioni

- Wood RP, Heyworth JS, McCarthy NS, et al. Association of Known Melanoma Risk Factors with Primary Melanoma of the Scalp and Neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 2203-2210. PMID: 32856602 (IF 4.561)
- Ward SV, Gibbs DC, Orlow I, et al. Association of IRF4 single-nucleotide polymorphism rs12203592 with melanoma-specific survival. *Br J Dermatol* 2020; 183: 163-165. PMID: 31958143 (IF 7.00)
- Gibbs DC, Orlow I, Vernali S, et al. Inherited Melanoma Risk Variants Associated with Histopathologically Amelanotic Melanoma. *J Invest Dermatol.* 2019; S0022-202X(19)33239-7.
- Gibbs DC, Ward SV, Orlow I, Cadby G, 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.
- Miles JA, Orlow I, Kanetsky PA, et al. Relationship of Chromosome Arm 10q Variants to Occurrence of Multiple Primary Melanoma in the Population-Based Genes, Environment, and Melanoma (GEM) Study. *J Invest Dermatol.* 2019; 139: 1410-1412.
- 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.

Biologia molecolare dei mesoteliomi maligni

Responsabile del progetto Daniela Ferrante

Coordinamento Studio multicentrico

Obiettivi e sviluppo 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 rischio di MM.

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. Le analisi nel 2007 sono state estese a tutti i soggetti inclusi nello studio caso-controllo sul mesotelioma. Le analisi nel 2008 sono state estese 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 famigliari di mesotelioma, ma non è presente in nessuno dei 103 casi sporadici analizzati.

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

Materiali e metodi

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).

Collaboratori

Corrado Magnani, Dario Mirabelli, Enrica Migliore, Irma Dianzani, Marina Padoan, Anna Aspesi.

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

- Cugliari G, Catalano C, Guarrera S, et al. DNA Methylation of FKBP5 as Predictor of Overall Survival in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 3470. PMID: 33233407 (IF 6.126)

- Betti M, Aspesi A, Sulco M, Matullo G, Magnani C, Dianzani I. Genetic predisposition for malignant mesothelioma: A concise review. *Mutat Res* 2019; 781: 1-10.
- Guarrera S, Viberti C, Cugliari G, et al. Peripheral Blood DNA Methylation as Potential Biomarker of Malignant Pleural Mesothelioma in Asbestos-Exposed Subjects. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 527-539.
- Betti M, Aspesi A, Ferrante D, et al. Sensitivity to asbestos is increased in patients with mesothelioma and pathogenic germline variants in BAP1 or other DNA repair genes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018; 57: 573-583.
- 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.

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

Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote

Obiettivi e sviluppo 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 comportamenti sessuali 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 e metodi

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

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 2021 sono previste pubblicazioni in collaborazione con il consorzio internazionale E2C2.

Collaboratori

Laura Fiorini.

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Kho PF, Amant F, Annibaldi D, et al. Mendelian randomization analyses suggest a role for cholesterol in the development of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2021; 148: 307-319. PMID: 32851660
- Jordan SJ, Na R, Weiderpass E, Adami HO, et al. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2020 Oct 26. PMID: 33105052 (IF 5.145)
- O'Mara TA, Glubb DM, Amant F, et al. Identification of nine new susceptibility loci for endometrial cancer. *Nat Commun.* 2018; 9: 3166.
- 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.

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

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Coordinamento Studio multicentrico

Obiettivi e sviluppo del progetto

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

- differenti pattern di consumo di alcol e di tipo di bevanda alcolica;
- differente suscettibilità genetica al metabolismo dell'alcol;
- differente suscettibilità genetica al metabolismo del tabacco o a danno del DNA;
- interazione tra elevato consumo di alcol 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 siano importanti, includendo tipi specifici di consumo di alcol (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 alcol 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'alcol 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.

Lo studio contribuisce al progetto europeo HeadSpace.

La raccolta dati è terminata nel 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.

Materiali e metodi

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

Franco Merletti, Laura De Marco, Valentina Fiano.

Risorse e finanziamento

Unione Europea.

Pubblicazioni

- Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer* 2020; 123: 1456-1463. PMID: 32830199 (IF 5.791)
- Hall AL, Kromhout H, Schüz J, et al. Laryngeal Cancer Risks in Workers Exposed to Lung Carcinogens: Exposure-Effect Analyses Using a Quantitative Job Exposure Matrix. *Epidemiology*. 2020; 31: 145-154. PMID: 31577634 (IF 5.071)
- Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: A bivariate spline model approach. *Oral Oncol* 2019; 94: 47-57.
- Khetan P, Boffetta P, Luce D, et al. Occupations and the Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *J Occup Environ Med* 2019; 61: 397-404.
- 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; 143: 32-44.
- 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; 140: 1968-1975.
- 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 DJ, 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.

Coorte di nuovi nati basata su web: il progetto NINFEA

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Obiettivi e sviluppo 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 prospettiva, dell'adulto. Attraverso il reclutamento e la partecipazione online, tramite il sito www.progettoninfea.it, si intende anche validare l'utilizzo di internet come strumento per la conduzione di studi di coorte.

La coorte collabora a diversi progetti europei, tra i quali CHICOS (2010-2013, <http://chicosproject.eu>), LifeCycle (2017-2022, <http://www.lifecycle-project.eu>), ATHLETE (2020-2024, <https://athleteproject.eu>) e ha aderito al consorzio internazionale I4C, che riunisce coorti di nuovi nati in tutto il mondo al fine di studiare l'eziologia dei tumori infantili e al consorzio internazionale PACE, che ha l'obiettivo di studiare il ruolo dell'epigenetica nelle coorti di nuovi nati.

Nel corso del 2020 NINFEA ha contribuito alla ricerca su COVID-19, somministrando un primo questionario anonimo durante il lockdown di aprile, al fine di studiare la prevalenza di sintomi influenzali nel nucleo familiare oltre alla percezione della conoscenza generale sull'epidemia in corso e le principali fonti informative, e lanciando nel mese di novembre un nuovo questionario di follow-up volto a indagare le ricadute sanitarie e socioeconomiche della pandemia sulle famiglie della coorte.

Materiali e metodi

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 www.progettoninfea.it.

Dopo i primi tre questionari (durante la gravidanza, a sei mesi e a 18 mesi dal parto) 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 follow-up attivo dei 4 anni verte sullo sviluppo cognitivo; il follow-up attivo dei 7 anni verte sulla salute respiratoria; i follow-up dei 10 anni e 13 anni del bambino verte su diverse esposizioni (ad es. esercizio fisico, pubertà) e sullo stato di salute.

Oltre alla compilazione dei questionari è stata anche chiesta, quando il bambino compiva 6 mesi, la donazione di un campione di saliva, di mamma e bambino, utilizzando il kit Oragene recapitato direttamente a domicilio.

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 loro figli che partecipano allo studio.

Per agevolare la partecipazione dei ragazzi è stata creata una pagina web ad essi dedicata NINFEAteen allo scopo di aiutarli a capire il senso del progetto e l'importanza della loro collaborazione. Inoltre, la comunicazione del progetto si avvale dei principali canali social (Facebook, YouTube, Twitter) oltre che di una newsletter periodica NINFEAnews.

Collaboratori

Staff coordinato dall'Unità di Epidemiologia dell'Università degli Studi di Torino (responsabile: Lorenzo Richiardi): Laura De Marco, Antonio D'Errico, Valentina Fiano, Claudia Galassi, Chiara Grasso, Elena Isaevska, Fulvio Lazzarato, Silvia Maritano, Milena Maule, Franco Merletti, Enrica Migliore, Chiara Moccia, Giovenale Moirano, 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.

Risorse e finanziamento

Compagnia di San Paolo, Regione Piemonte, European Commission.

Pubblicazioni

- Pizzi C, Popovic M, Isaevska E, et al. Socioeconomic inequalities in reproductive outcomes in the Italian NINFEA birth cohort and the Piedmont Birth Registry. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 136-141. PMID: 33415956 (IF 1.071)
- Moccia C, Popovic M, Isaevska E, et al. Factors associated with self-perceived knowledge of COVID-19: a study among women from the NINFEA birth cohort. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 364-368. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.138. PMID: 33412830 (IF 1.071)
- Philips EM, Santos S, Trasande L, et al. Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: An individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births. *PLoS Med* 2020; 17: e1003182. doi: 10.1371/journal.pmed.1003182. eCollection 2020 Aug. PMID: 32810184 (IF 10.500)
- Jaddoe VWV, Felix JF, Nybo Andersen AM, et al. The LifeCycle Project-EU Child Cohort Network: a federated analysis infrastructure and harmonized data of more than 250,000 children and parents. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 709-724. PMID: 32705500 (IF 7.135)
- Popovic M, Fiano V, Isaevska E, et al. Determination of saliva epigenetic age in infancy, and its association with parental socioeconomic characteristics and pregnancy outcomes. *J Dev Orig Health Dis* 2020 May 26: 1-9. Online ahead of print. PMID: 32452337 (IF 2.456)
- Isaevska E, Popovic M, Pizzi C, et al. Maternal antibiotic use and vaginal infections in the third trimester of pregnancy and the risk of obesity in preschool children. *Pediatr Obes* 2020; 15: e12632. PMID: 32174046 (IF 3.429)
- Pizzi C, Richiardi M, Charles MA, et al. Measuring Child Socio-Economic Position in Birth Cohort Research: The Development of a Novel Standardized Household Income Indicator. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1700. PMID: 32150940 (IF 2.849)
- LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes. *JAMA* 2019;7:1702-1715;doi:10.1001/2019.3820.
- Richiardi L, Pearce N, Pagano E, Di Cunzio D, Zugna D, Pizzi C. Baseline selection on a collider: a ubiquitous mechanism occurring in both representative and selected cohort studies. *J Epidemiol Community Health* 2019;73:475-480.
- Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: An individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019;doi:10.1111/1471-0528.15661.
- Voerman E, Santos S, Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002744.
- Popovic M, Fiano V, Fasanelli F, et al. Differentially methylated DNA regions in early childhood wheezing: an epigenome-wide study using saliva. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;doi:10.1111/pai.13023.
- Blumenberg C, Zugna D, Popovic M, Pizzi C, Barros AJD, Richiardi L. Questionnaire breakoff and item nonresponse in web-based questionnaires: multilevel analysis of person-level and item design factors in a birth cohort. *J Med Internet Res* 2018;20:e11046.
- Santos S, Eekhout I, Voerman E, et al. Gestational weight gain charts for different body mass index groups for women in Europe, North America, and Oceania. *BMC Med* 2018;16:201.
- Patro Golab B, Santos S, Voerman E, Lawlor DA, Jaddoe VWV, Gaillard R; MOCO Study Group Authors. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:812-821.
- Richiardi L, Popovic M, Zugna D, Rusconi F, Merletti F, Pizzi C. Comunicare i dati della coorte italiana di nuovi nati NINFEA *Epidemiol Prev* 2018;42:121-126.
- Popovic M, Pizzi C, Rusconi F, et al. The role of maternal anorexia nervosa and bulimia nervosa before and during pregnancy in early childhood wheezing: findings from the NINFEA birth cohort study. *Int J Eat Disord* 2018;51:842-851.
- Vizzini L, Popovic M, Zugna D, et al. Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018;Apr 18:1-11.
- 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;9:1489-1502.
- 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;32:751-764.
- 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;185:465-473.
- Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. 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.

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

Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

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 (circa 700).

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 (circa 700).

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 cronico-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.

È attiva una collaborazione con il Consorzio internazionale sul tumore della vescica coordinato dal National Cancer Institute.

Collaboratori

Laura Fiorini.

Pubblicazioni

- Sabo AA, Birolo G, Naccarati A, et al. Small Non-Coding RNA Profiling in Plasma Extracellular Vesicles of Bladder Cancer Patients by Next-Generation Sequencing: Expression Levels of miR-126-3p and piR-5936 Increase with Higher Histologic Grades. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1507. PMID: 32527011 (IF 6.126)
- Sciannameo V, Carta A, d'Errico A, et al. New insights on occupational exposure and bladder cancer risk: a pooled analysis of two Italian case-control studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 347-359. (IF 2.025)
- Allione A, Pardini B, Viberti C, et al. MMP23B expression and protein levels in blood and urine are associated with bladder cancer. *Carcinogenesis*. 2018; 39: 1254-1263.
- Pardini B, Cordero F, Naccarati A, et al. microRNA profiles in urine by next-generation sequencing can stratify bladder cancer subtypes. *Oncotarget*. 2018; 9: 20658-20669.
- 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)

Synergy

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

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

Obiettivi e sviluppo 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.

Prosegue la conduzione delle analisi principali, iniziata ormai nel 2011. I risultati sono in parte già stati pubblicati (silice, fumo di tabacco e amianto), in parte sono in corso di valutazione o in fase 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 così come quello sull'amianto; quelli su silice e fumi diesel sono stati sottoposti per la pubblicazione.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Franco Merletti, Dario Mirabelli.

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Guha N, Bouaoun L, Kromhout H, et al. Lung cancer risk in painters: results from the SYNERGY pooled case-control study consortium. *Occup Environ Med* 2020 Oct 28: oemed-2020-106770. PMID: 33115922 (IF 3.824)
- Ge C, Peters S, Olsson A, et al. Diesel Engine Exhaust Exposure, Smoking, and Lung Cancer Subtype Risks: A Pooled Exposure-response Analysis of 14 Case-control Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 402-411. PMID: 32330395 (IF 17.452)
- Ge C, Peters S, Olsson A, Respirable Crystalline Silica Exposure, Smoking, and Lung Cancer Subtype Risks: A Pooled Analysis of Case-control Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 412-421. PMID: 32330394 (IF 17.452)
- Hovanec J, Siemiatycki J, Conway DI, et al. Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PLoS One* 2018; 13: e0192999.
- 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.

Studio EPSAM - Esposizioni Postnatali e Salute Maschile

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Obiettivi e sviluppo 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 EPSAM 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).

Nel corso del 2020 sono proseguite le seguenti attività:

- pianificazione della riattivazione del reclutamento di casi con tumore del testicolo diagnosticato tra il 2015 e il 2020, e di controlli sani;
- all'interno del consorzio TECAC, analisi di varianti in geni coinvolti nella macchina della metilazione.

Nel 2021 viene esteso il reclutamento dei casi residenti nella Provincia di Torino diagnosticati tra il 2010 e il 2020 e seguiti presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. I controlli sono pazienti senza tumore del testicolo con un ricovero o visita ambulatoriale presso l'AOU.

Materiali e metodi

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

Nel 2010 sono stati contattati i casi di tumore del testicolo diagnosticati nella popolazione della Provincia di Torino tra il 1997 e il 2008. I casi 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.

EPSAM partecipa al consorzio internazionale 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.

Collaboratori

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

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Gurney JK, Stanley J, McGlynn K, et al. Testicular Cancer in New Zealand (TCNZ) study: protocol for a national case-control study. *BMJ Open* 2018; 8:e025212.
- 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.
- Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 534-548.
- Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, et al. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32: 1118-1129.
- 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.

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

Responsabile del progetto Laura De Marco

Coordinamento Franco Merletti, Laura De Marco

Obiettivi e sviluppo 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 evidenziazabili 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 e metodi

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 dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Collaboratori

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.

Marcatori di diagnosi e prognosi per il tumore della prostata

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il progetto, iniziato nel 2006, 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.

L'iniziativa riunisce diverse coorti di pazienti diagnosticati con tumore della prostata presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. Sono considerati in particolare marcatori di metilazione del DNA su geni candidati e/o marcatori istopatologici.

Materiali e metodi

Il progetto si articola in diversi studi.

- Il primo studio 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 fissato e incluso in paraffina dei pazienti selezionati sono eseguite analisi in PCR per la valutazione dello stato di metilazione dei geni selezionati in associazione con la mortalità prostata specifica. Su un sottogruppo di pazienti, per cui era disponibile sufficiente materiale biotico, si studia anche il pattern di metilazione e l'ipometilazione globale sul tessuto prostatico non-tumorale per valutarne sia la correlazione con il tessuto tumorale sia l'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 1993 e il 2003. Sono arruolati nello studio 150 soggetti con un prelievo negativo seguito da uno positivo per tumore (casi) e 150 pazienti con due prelievi negativi (controlli). È stato estratto il DNA dal tessuto fissato e incluso in paraffina della prima biopsia negativa per tutti i casi e i controlli. Lo stato di metilazione è valutato con la tecnica del pirosequenziamento. È valutata la metilazione dei geni candidati in associazione con la diagnosi di tumore in una seconda biopsia.
- Il terzo studio valuta se la metilazione del DNA nel tessuto prostatico normale cambia nel tempo e con l'età e se tale cambiamento possa essere utilizzato come marcatore di diagnosi e prognosi. Lo studio prevede: (i) uno studio caso-controllo su pazienti con due biopsie negative e una terza biopsia positiva (casi) e pazienti con tre biopsie negative per tumore (controlli); (ii) uno studio di coorte su pazienti con due prelievi di prostata positivi per tumore.
- È in corso un quarto studio collaborativo di ampie dimensioni innestato nei registri clinici svedesi, per valutare marcatori prognostici molecolari e morfologici. Questo studio prevede (i) PROMORT I, 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, (ii) PROMORT II, la revisione patologica ed il follow-up di 500 pazienti morti per tumore della prostata e 500 pazienti con tumore della prostata non letale.
- Un ultimo studio, recentemente finanziato, prevede il reclutamento di 750 pazienti che hanno ricevuto diagnosi di tumore della prostata presso l'Anatomia patologica della Città della Salute e della Scienza di Torino tra il 2008 e il 2012. Lo studio ha lo scopo di migliorare il modello di prognosi pre-trattamento MSKCC integrando diverse informazioni quali caratteristiche istopatologiche estratte da vetrini diagnostici digitalizzati con un sistema di microscopia virtuale, nuovi marcatori istopatologici valutati da urologi, stato di metilazione di geni candidati (GSTP1, APC, PITX2, ABHD9, Chr3-EST, GPR7, e LINE-1) come marcatori prognostici nel tessuto tumorale.

Collaboratori

Valentina Fiano, Chiara Grasso, Morena Trevisan, 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

- Zelic R, Giunchi F, Lianas L, et al. Interchangeability of light and virtual microscopy for histopathological evaluation of prostate cancer. *Sci Rep* 2021; 11: 3257. PMID: 33547336

- Zelic R, Garmo H, Zugna D, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol* 2020; 77: 180–188. PMID: 31606332 (IF 17.947)
- Zelic R, Zugna D, Bottai M, et al. Estimation of Relative and Absolute Risks in a Competing-Risks Setting Using a Nested Case-Control Study Design: Example From the ProMort Study. *Am J Epidemiol* 2019;188:1165-1173.
- Fiano V, Zugna D, Grasso C, et al. DNA methylation in repeat negative prostate biopsies as a marker of missed prostate cancer. *Clin Epigenetics*. 2019;11:152.
- Carlsson J, Davidsson S, Fridfeldt J, et al. Quantity and quality of nucleic acids extracted from archival formalin fixed paraffin embedded prostate biopsies. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:161.
- Zelic R, Fiano V, Ebot EM, et al. Single-nucleotide polymorphisms in DNMT3B gene and DNMT3B mRNA expression in association with prostate cancer mortality. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018.
- 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.
- Grasso C, Trevisan M, Fiano V, et al. Performance of Different Analytical Software Packages in Quantification of DNA Methylation by Pyrosequencing. *PLoS One* 2016; 11: e0150483.
- 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 e sviluppo del progetto

Obiettivo generale del progetto è di 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 i 10 e i 24 anni.

Gli obiettivi operativi di MOBI-Kids sono i seguenti:

- condurre uno studio epidemiologico caso-controllo multicentrico in quattro regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Emilia Romagna e Toscana);
- partecipare a uno studio internazionale, coordinato dal 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.

Il reclutamento nello studio si è concluso nel 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). E' stata inoltre effettuata la raccolta dei dati sull'uso del cellulare presso gli operatori di telefonia mobile.

Sono in corso le analisi dei dati, coordinate da ISGlobal, per la valutazione degli effetti cancerogeni delle radiofrequenze e delle altre esposizioni.

Materiali e metodi

MOBI-Kids prevede la rilevazione dei casi di tumore cerebrale in una fascia di età compresa tra i 10 e i 24 anni in tutti i principali reparti ospedalieri 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 campi elettromagnetici a frequenze estremamente basse (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 è validata con dati oggettivi ottenuti dai gestori delle utenze di telefonia. Le esposizioni ambientali di tipo residenziale sono valutate grazie alla georeferenziazione degli indirizzi.

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

<https://radiation.isglobal.org/mobi-kids/>

- Pasqual E, Castaño-Vinyals G, Thierry-Chef I, et al. Exposure to Medical Radiation during Fetal Life, Childhood and Adolescence and Risk of Brain Tumor in Young Age: Results from The MOBI-Kids Case-Control Study. *Neuroepidemiology* 2020; 54: 343-355. PMID: 32200380 (IF 2.186)
- Zumel-Marne A, Kundi M, Castaño-Vinyals G, et al. Clinical presentation of young people (10-24 years old) with brain tumors: results from the international MOBI-Kids study. *J Neurooncol* 2020; 147: 427-440. PMID: 32124185 (IF 3.267)
- Turner MC, Gracia-Lavedan E, Momoli F, et al. Nonparticipation Selection Bias in the MOBI-Kids Study. *Epidemiology* 2019;30:145-153.
- Rémen T, Lacour B. [Use of wireless telecommunications technologies among the 10-25-year-old in France: Data extracted from the French part of the MOBI-KIDS study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018; 50:398-7620(18)30695-3.
- Goedhart G, van Wel L, Langer CE, et al. Recall of mobile phone usage and laterality in young people: The multinational Mobi-Expo study. *Environ Res* 2018;165:150-157.
- 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.

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

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Obiettivi e sviluppo 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 attraverso interventi di provata efficacia per la salute del bambino mediante l'utilizzo di mezzi di comunicazione tradizionali (opuscoli, newsletter ecc.), ma anche tramite il ricorso a canali più innovativi (web e social media).

Nel corso del 2020 sono state eseguite le ultime spirometrie programmate, con relativo inserimento dei dati su piattaforma informatica, è proseguito il follow-up dei 6/7 anni tramite interviste telefoniche e si è ultimato il caricamento dati su software CBCL.

Materiali e metodi

Lo studio coinvolge diversi centri nascita dislocati a Torino, Trieste, Viareggio, Firenze e Roma. Ciascun centro ha arruolato 500 bambini al momento del parto, arrivando a formare una coorte di 3mila bambini; per ogni partecipante sono stati raccolti un campione di sangue cordonale e un campione di sangue materno.

Il reclutamento nel centro torinese 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 sei mesi e a un anno dal parto. I bambini sono invitati a un follow-up clinico sullo sviluppo neurocognitivo e sullo sviluppo antropometrico all'età di 4 anni. A 7 anni sono invitati a un follow-up clinico sulla salute respiratoria.

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

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 web dello studio www.piccolipiu.it.

Rientra nell'ambito del progetto il sito PiccolipiùInforma per la promozione degli stili di vita sani finalizzata alla prevenzione dell'obesità infantile.

Collaboratori

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

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: An individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG*. 2019.
- Voerman E, Santos S, Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002744.
- Santos S, Eekhout I, Voerman E, et al. Gestational weight gain charts for different body mass index groups for women in Europe, North America, and Oceania. *BMC Med* 2018;16:201.
- Patro Golab B, Santos S, Voerman E, et al. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:812-821.
- Plusquin M, Chadeau-Hyam M, Ghantous A, et al. DNA Methylome Marks of Exposure to Particulate Matter at Three Time Points in Early Life. *Environ Sci Technol* 2018; 52: 5427-5437.
- Felix JF, Joubert BR, Baccarelli AA, et al. Cohort Profile: Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE) Consortium. *Int J Epidemiol*. 2018 Feb 1;47(1):22-23. 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; 17 : 1235-1247. PubMed PMID: 29401400.

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

Responsabile del progetto Laura De Marco

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

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo principale dello studio è la 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.

Estensione dell'analisi di metilazione ai geni umani FAM19A4 e hsa-mir124-2.

Negli ultimi anni si sono svolte, in particolare, sia analisi della metilazione dei geni virali di ceppi selezionati (16, 18, 31, 45) sia analisi statistiche della metilazione dei geni umani e virali.

Nel corso del 2018 si è iniziato lo studio di metilazione di ulteriori due geni umani (FAM19A4 e hsa-mir124-2), mentre nel 2019 sono terminate le analisi molecolari dei geni umani FAM19A4 e hsa-mir124-2.

Materiali e metodi

La collaborazione tra l'Unità di Epidemiologia dei Tumori dell'Università degli Studi di Torino e il Lab of Immunogenetics and Histocompatibility (LIGH), Federal University of Paraná, Curitiba, Brasile, è alla base dello 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 stato 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.

Lo studio si propone di valutare l'associazione tra la metilazione dei geni FAM19A4 e hsa-mir124-2 e hgCIN, e l'efficacia di combinare la metilazione di uno dei due geni FAM19A4 e hsa-mir124-2 con la metilazione del gene virale HPV L1.

Collaboratori

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

Risorse e finanziamento

Compagnia di San Paolo / FIRMS; Ministero della Salute.

Pubblicazioni

- Fiano V, Trevisan M, Fasanelli F, Grasso C, Marabese F, da Graça Bicalho M, de Carvalho NS, Maestri CA, Merletti F, Sacerdote C, De Marco L, Gillio-Tos A. Methylation in host and viral genes as marker of aggressiveness in cervical lesions: Analysis in 543 unscreened women. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 319-326. PubMed Online IF 4.54
- 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: 618. (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*.

Applicazione dei metodi dell'inferenza causale

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Obiettivi e sviluppo 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.

A partire dal 2017 le attività contribuiscono al progetto LifeCycle la rete europea delle coorti di nuovi nati che si focalizza sui temi della life-course epidemiology. Sono in corso i lavori per alcuni tutorial che esemplificano l'applicazione di metodi dell'inferenza causale nell'ambito delle coorti di nuovi nati.

Materiali e metodi

Lo studio si articola nelle seguenti attività:

- 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 tramite web;
- analisi di mediazione 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;
- analisi di mediazione 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.

Collaboratori

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

Pubblicazioni

- Richiardi L, Pearce N, Pagano E, et al. Baseline selection on a collider: a ubiquitous mechanism occurring in both representative and selected cohort studies. *J Epidemiol Community Health*. 2019.
- Santos S, Zugna D, Pizzi C, Richiardi L. Sources of confounding in life course epidemiology. *J Dev Orig Health Dis* 2018; 16:1-7.
- 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.

Studio multicentrico italiano sui linfomi non Hodgkin

Responsabile del progetto Daniela Ferrante

Coordinamento Luigi Cocco, Università di Cagliari

Obiettivi e sviluppo 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 Ospedaliera 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.

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.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Marina Padoan.

Risorse e finanziamento

Finanziamento MIUR (Programma Prin) e AIRC.

Pubblicazioni

- Moore A, Kane E, Wang Z, et al. Genetically Determined Height and Risk of Non-hodgkin Lymphoma. *Front Oncol* 2020; 9: 1539. PMID: 32064237
- Loi E, Moi L, Fadda A, et al. Methylation alteration of SHANK1 as a predictive, diagnostic and prognostic biomarker for chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2019; 10:4987-5002.
- 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

Coordinamento Giovanni Viegi, CNR - Istituto di Biomedicina e di Immunologia Molecolare "Alberto Monroy"

Obiettivi e sviluppo 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:

- rischi di ospedalizzazione e mortalità nei residenti delle principali aree metropolitane italiane;
- 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.

Sono stati predisposti i dataset di mortalità a livello regionale e per il comune di Torino. Sono state eseguite le analisi dei dati per la valutazione degli effetti degli inquinanti atmosferici e della temperatura dell'aria sulla mortalità giornaliera (per cause naturali e cardio-respiratorie nelle 5 Regioni che partecipano al progetto, anche in relazione al livello di urbanizzazione dell'area).

I risultati preliminari sono stati presentati nel corso del seminario satellite "Effetti acuti dell'inquinamento atmosferico e delle temperature estreme su mortalità, ricoveri e infortuni sul lavoro in Italia: risultati del progetto BEEP" del 24 ottobre 2018 e nel corso del XLII convegno AIE (Lecce, 24-26 ottobre 2018).

I risultati preliminari sono stati presentati nel corso del convegno "Clima, inquinamento atmosferico ed effetti sulla salute in Italia" Roma, 26 novembre 2019.

E' stato avviato un nuovo progetto nazionale, finanziato attraverso Bando INAIL, per la valutazione degli effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella popolazione italiana, su tutto il territorio nazionale.

Materiali e metodi

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 area metropolitana, e verranno esplorati aspetti di micro-scala suburbana 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 ARoS - 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).

Per la realizzazione dell'attività relativa alla stima degli effetti sulla salute dell'inquinamento nell'area urbana di Torino è stata avviata una collaborazione con il Servizio di Epidemiologia della ASL TO3 di Torino, responsabile dello Studio Longitudinale Torinese (SLT).

Il progetto è stato avviato nel 2017 e si è concluso a febbraio 2020.

Collaboratori

CPO Piemonte: Claudia Galassi, Marco Gilardetti.

Moreno Demaria, Nicolas Zengarini (SEPI-ASL TO3).

Risorse e finanziamento

Bando INAIL.

Pubblicazioni

- Renzi M, et al. Association between particulate matter and cause-specific mortality in five Italian Regions: results of the BEEP project. Atti congresso ISEE; pg.9. The Netherlands, Utrecht, 25-28 Agosto 2019.
- De' Donato F, et al. The use of high resolution temperature exposure data to estimate the short-term effects on cause specific mortality at municipality level in 5 Italian regions. Atti congresso ISEE; pg.285. The Netherlands, Utrecht, 25-28 Agosto 2019.

Sono state inoltre sottomesse su due riviste internazionali, due pubblicazioni relative all'associazione tra inquinamento atmosferico e morbilità respiratoria e cardiovascolare (ricoveri ospedalieri) per l'intero territorio nazionale.

OMEGA-NET: Rete per il coordinamento e l'armonizzazione delle coorti europee occupazionali

Responsabile del progetto Milena Maule

Coordinamento ISGlobal

Obiettivi e sviluppo del progetto

L'obiettivo primario della Cost Action OMEGA-NET è quello di creare una rete internazionale volta a ottimizzare e integrare le coorti occupazionali, industriali e di popolazione a livello europeo, fornendo una base di evidenze scientifiche sia per l'identificazione dei rischi e dei benefici per la salute relativi all'occupazione sia per promuovere efficaci strategie di prevenzione.

OMEGA-NET, attraverso la collaborazione fra le coorti occupazionali, intende migliorare la produzione scientifica degli studi individuali e agevolare studi congiunti, puntando a influenzare le politiche sanitarie tramite:

- un'infrastruttura di rete per una collaborazione efficace, la condivisione dei dati e il trasferimento di strumenti e competenze;
- il coinvolgimento di una vasta gamma di coorti, gruppi di ricerca e stakeholders in tutta Europa;
- il sostegno alla formazione di ricercatori a inizio carriera;
- l'utilizzo più ampio e più efficiente delle coorti esistenti;
- il miglioramento degli approcci metodologici nella raccolta e nell'armonizzazione dei dati.

Materiali e metodi

Si effettua l'inventario di numerose coorti europee ed extra-europee (occupazionali, industriali e di popolazione con informazioni sull'occupazione) attraverso lo sviluppo di un catalogo online, valutando nuove tecnologie per la condivisione dei dati.

Si verifica la comparabilità delle informazioni sugli esiti sanitari tra le coorti, sviluppando protocolli per l'armonizzazione delle informazioni su esposizioni professionali, esiti sanitari e potenziali confondenti. Gli strumenti di valutazione dell'esposizione professionale esistenti, compresi i database di esposizione e le JEM, vengono riuniti per costituire una risorsa aperta per la valutazione dell'esposizione professionale. Vengono proposti "position papers" e protocolli per l'ulteriore raccolta di dati sull'esposizione professionale e informazioni sanitarie nelle coorti esistenti, in particolare su:

- invecchiamento sano e partecipazione al lavoro;
- orario di lavoro;
- pattern di occupazione fra i giovani, in particolare fra le madri lavoratrici;
- malattie della pelle di origine occupazionale;
- determinanti psicosociali della salute mentale legati al lavoro;
- lavoro precario.

Il progetto, che coinvolge 29 Paesi in tutto il mondo, si articola nelle seguenti attività:

- la conduzione di corsi di formazione nell'ambito dell'epidemiologia occupazionale e della valutazione dell'esposizione;
- il conferimento di borse di studio per studenti di dottorato e giovani ricercatori provenienti da Paesi compresi fra gli "Inclusiveness Target Countries" (ITC): Bosnia-Erzegovina, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Croazia, Ungheria, Lituania, Lettonia, Lussemburgo, Malta, Montenegro, Polonia, Portogallo, Romania, Slovenia, Slovacchia, ex Repubblica iugoslava di Macedonia, Repubblica di Serbia e Turchia;
- il finanziamento di missioni brevi (da 5 a 90 giorni) per ricercatori dei Paesi membri della Cost Action finalizzate a favorire la collaborazione e condividere nuove tecniche e infrastrutture.

Collaboratori

Carol Brentisci.

Risorse e finanziamento

COST (European Cooperation in Science and Technology) Action CA16216, finanziato dall'Unione Europea nell'ambito dei vari programmi quadro di ricerca e innovazione, come Horizon 2020.

Pubblicazioni

<https://omeganetcohorts.eu>

<https://www.cost.eu/actions/CA16216/#tabs|Name:overview>

- Peters S, Turner MC, Bugge MD, Vienneau D, Vermeulen R. International Inventory of Occupational Exposure Information: OMEGA-NET. *Ann Work Expo Health* 2020; 64: 465-467.
- Kogevinas M, Schlünssen V, Mehlum IS, Turner MC. The OMEGA-NET International Inventory of Occupational Cohorts. *Ann Work Expo Health* 2020; 64: 565-568. PMID: 32556221; PMCID: PMC7328468.
- Turner MC, Mehlum IS. Greater coordination and harmonisation of European occupational cohorts is needed. *Occup Environ Med* 2018; 75: 475-476.

Studio degli effetti del cambiamento climatico sulla trasmissione di malattie infettive

Responsabile del progetto Giovanale Moirano

Coordinamento CPO Piemonte - Università degli Studi di Torino

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo primario è studiare la relazione tra eventi meteorologici e climatici e malattie infettive trasmesse da vettori biologici. Questi ultimi, infatti, sono estremamente dipendenti dai fattori climatici come temperatura e precipitazioni.

Tra le malattie che il progetto ambisce a studiare si annoverano l'infezione da Virus West Nile e la Leishmaniosi Viscerale.

Tra gli obiettivi ulteriori del progetto, particolare attenzione viene posta nello studio della distribuzione spazio-temporale dei casi umani di malattia in relazione a fattori climatici e ambientali.

Materiali e metodi

I casi di malattia vengono ottenuti dai sistemi di sorveglianza sia a livello regionale che nazionale, mentre informazioni climatiche e meteorologiche sono ottenute in seguito ad analisi di dati registrati da centraline meteorologiche al suolo o da database a elevata definizione spazio-temporali accessibili tramite servizi online.

I disegni di studio che verranno applicati sono studi di epidemiologia spaziale e ambientale. Per studiare la relazione temporale a breve termine tra fattori meteorologici e incidenza della malattia verranno applicati studi case-crossover o di time series, mentre per valutare la relazione tra fattori climatici nel lungo periodo verranno applicati degli studi ecologici su base spazio-temporale.

Sono stati condotti due studi epidemiologici per studiare la trasmissione del Virus West Nile in Italia, un patogeno trasmesso da un vettore biologico (Zanzare del genere Culex):

- uno studio case-crossover per valutare l'associazione a breve termine tra parametri meteo-climatici e l'incidenza di infezioni da Virus West Nile in Pianura Padana: è stata osservata un'associazione tra la temperatura atmosferica e l'incidenza di infezione nelle 5 settimane successive;
- un secondo studio è stato condotto per identificare il pattern spazio-temporale della trasmissione da Virus West Nile in Italia identificando 4 cluster spazio-temporali: il più importante cluster è stato identificato nelle provincie italiane che si trovano nel bacino del fiume Po, suggerendo che queste aree presentino delle condizioni climatiche e ambientali idonee per la trasmissione del Virus.

Collaboratori

Milena Maule, Lorenzo Richiardi, Franco Merletti.

Pubblicazioni

- Moirano G, Richiardi L, Calzolari M, Merletti F, Maule M. Recent rapid changes in the spatio-temporal distribution of West Nile Neuro-invasive Disease in Italy. *Zoonoses Public Health* 2020; 67: 54–61. PMID: 31612606 (IF 2.130)
- Moirano G, Gasparrini A, Acquotta F, Fratianni S, Merletti F, Maule MM, Richiardi L. West Nile Virus Infection in Northern Italy: Case-crossover study on the short-term effect of climatic parameters. 2018, *Environmental Research*.

HEADSpAcE. Studi traslazionali sulla patologia oncologica del distretto del capo-collo in Sud America ed Europa

Responsabile del progetto Lorenzo Richiardi

Obiettivi e sviluppo del progetto

HEADSpAcE è uno studio prospettico e osservazionale sui tumori del capo-collo dei quali si indagano i principali fattori di rischio, ponendo inoltre particolare attenzione al percorso diagnostico del paziente al fine di ottenere informazioni utili al suo miglioramento.

Lo studio si propone poi di identificare possibili marcatori predittivi della prognosi e della risposta al trattamento caratterizzando dal punto di vista genetico ed epigenetico e valutando la presenza o assenza dell'infezione da Papilloma virus umano (HPV) diversi campioni biologici quali sangue, saliva, tessuto tumorale e non tumorale adiacente al tumore.

Ulteriore obiettivo dello studio, infine, è lo sviluppo di strumenti diagnostici più accurati per la caratterizzazione clinica dei tumori del capo-collo HPV positivi. Per raggiungere tali obiettivi, HEADSpAcE richiede di reclutare una coorte di pazienti in diversi Paesi dell'Europa, tra cui l'Italia, e del Sud America che contribuiranno allo studio fornendo dati personali, clinici e campioni biologici.

Tra i risultati attesi: i) la prevenzione attraverso la diagnosi precoce; ii) il miglioramento della cura e la riduzione delle morbidità correlate al trattamento tramite identificazione di determinanti specifici della prognosi; iii) la caratterizzazione e il miglioramento della diagnosi e della prognosi dei tumori del capo e del collo HPV positivi; iv) lo sviluppo di raccomandazioni e linee guida da introdurre nella Sanità Pubblica.

Materiali e metodi

Il protocollo dello studio HEADSpAcE prevede che il partner italiano si concentri sul reclutamento di pazienti con tumore del capo e del collo. Saranno raccolti al baseline dati demografici, sullo stile di vita e sul percorso diagnostico attraverso la somministrazione di un questionario e dati clinici. Verranno inoltre raccolti campioni biologici di sangue, saliva e tessuto fissato e incluso in paraffina (tumorale e non tumorale adiacente al tumore).

Sarà eseguito il follow-up a 12 mesi dalla diagnosi con relativa raccolta di campioni biologici di sangue e saliva e informazioni sulla clinica e sul trattamento. I campioni biologici di sangue e di saliva saranno processati e stoccati nella Biobanca del Dipartimento di Scienze Mediche dopo aver ottenuto la pseudonimizzazione del campione successivamente saranno trasferiti ai partner dello studio HEADSpAcE per la conservazione e/o le successive fasi di ricerca e analisi.

Collaboratori

Valentina Fiano, Maja Popovic, Chiara Moccia, Antonella Stura, Manuela Gangemi, Carol Brentisci.

Risorse e finanziamento

Programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 (N 825771).

Pubblicazioni

Non sono al momento presenti pubblicazioni.

RIAS "Integrazione, formazione e valutazione di impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute: Rete Italiana Ambiente e Salute"

Responsabili del progetto Lorenzo Richiardi, Enrica Migliore

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il Progetto RIAS (<https://rias.epiprev.it>), finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie, nasce a supporto del Ministero della Salute sui temi Ambiente e Salute secondo le indicazioni del Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2014-2019, a proseguimento dell'esperienza maturata sui temi dell'epidemiologia ambientale con il progetto CCM 2015 EpiAmbnet.

Obiettivi principali del progetto sono:

- lo sviluppo di sinergie tra strutture sanitarie e strutture del sistema nazionale per la protezione ambientale;
- la realizzazione di iniziative di formazione per operatori SSN e SNPA .

Il progetto fa capo al Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio e coinvolge 13 regioni italiane. Il CPO Piemonte, in collaborazione con il DepLazio, coordina le attività di formazione.

I più recenti sviluppi sono stati:

- la collaborazione allo sviluppo e all'aggiornamento della rete a livello nazionale;
- l'organizzazione e messa a punto di corsi di epidemiologia ambientale e webinar su temi specifici;
- la pianificazione di un webinar per la formazione a distanza di figure esperte su temi specifici della relazione salute e ambiente.

Materiali e metodi

- Creazione di una piattaforma collaborativa per consentire la condivisione di competenze e per promuovere e armonizzare su territorio nazionale gli interventi di sorveglianza ambientale e sanitaria.
- Elaborazione di un piano di comunicazione per raggiungere efficacemente i soggetti del SSN e SNPA.
- Organizzazione di tavoli tecnico-scientifici su temi prioritari, con periodici incontri a livello nazionale.
- Realizzazione di corsi su ambiente e salute, valutazione del rischio, tossicologia ambientale, epidemiologia ambientale, valutazione di impatto ambientale e sanitario e comunicazione del rischio.

Collaboratori

Giovenale Moirano, Silvia Maritano, Maja Popovic.

Risorse e finanziamenti

CCM 2018.

Pubblicazioni

- Sito web del progetto RIAS: <https://rias.epiprev.it/index.php?opendata>.
- Rete Italiana Ambiente e Salute. Inquinamento atmosferico e COVID-19. Scienza in rete 13/04/2020. <https://www.scienzainrete.it/articolo/inquinamento-atmosferico-e-covid-19/rete-italiana-ambiente-e-salute/2020-04-13>

Evidence-Based Medicine e qualità dell'assistenza ospedaliera

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone
Coordinamento CPO Piemonte (attività corrente)

Obiettivi e sviluppo del progetto

Nel corso degli ultimi vent'anni, 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.

Nel corso del 2020 l'attività svolta ha previsto sia la progettazione e la conduzione di un audit sui pazienti COVID ricoverati presso l'Ospedale Molinette, sia la partecipazione a gruppi di lavoro per la definizione dei protocolli di diagnosi sierologica per i dipendenti e di aggiornamento delle linee guida sul trattamento dei pazienti ricoverati per COVID.

Materiali e metodi

La SSD di Epidemiologia Clinica e Valutativa dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino ha coordinato 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 l'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 Piemonte, in particolare per la valutazione dei nuovi farmaci per i quali sia richiesto un parere per un uso appropriato attraverso la ricerca e l'analisi critica delle evidenze, il confronto con clinici esperti e la valutazione dell'impatto sul budget regionale.

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.

Collaboratori

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

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Gruppo EBM. Suggestori per la gestione periprocedurale in elezione della terapia antiaggregante e anticoagulante nel paziente adulto_metodi (Giugno 2108).

- Gruppo EBM. Suggerimenti per la gestione periprocedurale in elezione della terapia antiaggregante e anticoagulante nel paziente adulto_tabelle (Giugno 2018).
- 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.

Centro per i trial clinici e progetto EPICLIN

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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 la duplice funzione, da una parte, 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; dall'altra, di Clinical Trial Center aziendale e di Clinical Trial Quality Team, a supporto dei gruppi di ricerca impegnati in diverse discipline, per gli aspetti epidemiologici, statistici, di metodologia della ricerca clinica e di assicurazione della qualità delle sperimentazioni secondo Good Clinical Practice (GCP).

La piattaforma EPICLIN garantisce l'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.

Da quando è stato avviato, nel 2004, il centro ha collaborato alla progettazione o alla realizzazione di circa 230 studi, prevalentemente in campo oncologico ed ematologico. A fine 2019 risultano circa 60 aree di lavoro presenti sulla piattaforma (considerando entrambe le versioni). Nel corso del 2019 il centro ha proseguito la collaborazione con il network italiano di ematologi maggiormente attivo nella ricerca sui linfomi, la FIL, svolgendo un ruolo di coordinamento degli aspetti metodologici e statistici degli studi in corso.

Sempre nel 2019 la struttura ha svolto un ruolo di coordinamento del Clinical Trial Center, favorendo la formazione in materia di GCP del personale coinvolto e producendo le Procedure Operative Standard (SOP) del Clinical Trial Quality Team (CTQT).

Nel 2020 sono stati 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.

Inoltre, sempre nel 2020, è aumentata l'attività del CTQT con la definizione delle procedure operative standard (SOP), la revisione degli studi no-profit prima dell'invio al CEI e il supporto all'attivazione delle unità di fase I dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Materiali e metodi

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 GCP e dai requisiti della Food and Drug Administration (FDA).

Produzione della documentazione e dei test per la validazione della nuova versione di EPICLIN.

Gestione delle collaborazioni sui progetti di ricerca no profit aziendali.

Prosecuzione della collaborazione con la FIL per gli aspetti statistici e metodologici degli studi.

Collaboratori

Andrea Evangelista, Eva Pagano, Claudia Galassi, Fabio Saccona, Ugo Casalone, Francesco Brunetti, Rosalba Rosato, Anna Castiglione, Daniela Di Cuonzo, 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.

Pubblicazioni

- Massucco P, Fontana A, Mineccia M, et al. (Ciccone G, Galassi C, Saccona F). Prospective, randomised, multicentre, open-label trial, designed to evaluate the best timing of closure of the temporary ileostomy (early versus late) in patients who underwent rectal cancer resection and with indication for adjuvant chemotherapy: the STOMAD (STOMa closure before or after ADjuvant therapy) randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11: e044692. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044692.
- Arezzo A, Bullano A, Cochetti G, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD011668.
- Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med* 2018; 16: 371.
- Castellino A, Chiappella A, LaPlant BR, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): long-term follow-up results from a combined analysis from two phase 2 trials. *Blood Cancer J* 2018; 8: 108.
- Bo S, Gambino R, Ponzio V, et al. Effects of resveratrol on bone health in type 2 diabetic patients. A double-blind randomized-controlled trial. *Nutr Diabetes* 2018; 8: 51.
- Bo S, Rahimi F, Goitre I, et al. Effects of Self-Conditioning Techniques (Self-Hypnosis) in Promoting Weight Loss in Patients with Severe Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 1422-1429.
- Pagano E, Crosetto L, Evangelista A, et al. [Diagnostic imaging procedures and prescribing appropriateness: are administrative data a proper instrument? An experience from Piedmont Region (Northern Italy)]. *Epidemiol Prev* 2018; 42: 151-159.
- Zarovska A, Evangelista A, Boccia T, et al. Development and validation of a simplified BRASS index to screen hospital patients needing personalized discharge planning. *J Gen Intern Med* 2018; 33: 1084-1091.
- Zaja F, Salvi F, Rossi M, et al. 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; 59: 2904-2910.
- Sandrucci S, Ponzetti A, Gianotti C, et al. 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.
- 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. [Epub ahead of print]
- 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.
- 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. PMID: 28928073.
- Lia G, Brunello L, Bruno S, et al. Extracellular vesicles as potential biomarkers of acute graft-vs-host disease. *Leukemia.* 2017 Aug 30. 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. PubMed PMID: 28846953.
- 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. PubMed PMID: 28737236.
- Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. 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. PubMed PMID: 28668386.
- 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. PMID: 28447710.
- 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 Feb; 92: 40-47. PubMed PMID: 28290296.
- 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.
- 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. [Epub ahead of print]
- 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.
- Bo S, Ponzio V, Ciccone G, et al. Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res* 2016; 111: 896-905. (IF 4.816)

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 Daniela Ferrante

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il progetto viene svolto come attività ordinaria, in modo coordinato con le esigenze delle direzioni aziendali interessate. Gli obiettivi che si perseguono sono i seguenti.

- 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).

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Daniela Di Cuonzo, Giovannino Ciccone, Tiziana Cena, Marco Gilardetti.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte. 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 a suo tempo previsti per il CPO.

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

Pubblicazioni

Attese al termine del progetto. Relazioni annuali sono prodotte per la direzione aziendale.

Ecografia toracica nei pazienti con dispnea nel Dipartimento di Emergenza

Responsabile del progetto Emanuele Pivetta

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

L'obiettivo principale era la valutazione dell'accuratezza dell'approccio integrato (valutazione clinica ed ecografia toracica) nell'identificazione dell'eziologia cardiogena tra i pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con dispnea acuta.

In un secondo momento, il progetto ha verificato se l'accuratezza diagnostica dell'approccio integrato fosse superiore a quello dell'approccio standard (clinica, radiografia del torace e dosaggio Nt-proBNP).

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.

Alla luce della recente pandemia da SARS-CoV-2, le medesime valutazioni sono state ripetute per valutare l'accuratezza diagnostica nella diagnostica differenziale di polmonite COVID19.

Nella successiva fase del progetto, gli ulteriori obiettivi sono:

- la valutazione dei costi dell'ecografia polmonare e dell'approccio basato su radiografia del torace e dosaggio del Nt-proBNP tra i pazienti dispnoici nel Dipartimento di Emergenza;
- la valutazione della capacità diagnostica e prognostica dell'ecografia polmonare e dei microRNA nei pazienti che si presentano con edema polmonare acuto;
- la fattibilità del monitoraggio, dopo esacerbazione, mediante ecografia polmonare eseguita dai pazienti stessi e l'impatto dell'uso dell'ecografia polmonare sulla degenza in Pronto Soccorso;
- la fattibilità del monitoraggio, in corso di infezione da SARS-CoV-2, mediante ecografia polmonare eseguita dai pazienti stessi e seguiti in remoto dal personale sanitario.

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. La coorte sulle polmoniti da SARS-CoV-2 ha arruolato pazienti nell'aprile 2020 e da dicembre 2020.

Sono in corso l'arruolamento della coorte per lo studio dei microRNA e per la fattibilità dell'automonitoraggio con ecografia polmonare dei soggetti infetti da SARS-CoV-2.

Materiali e metodi

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

Sono quindi stati arruolati:

- pazienti 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.

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

I costi degli approcci integrati con radiografia del torace e dosaggio dell'Nt-proBNP e con ecografia toracica verranno stimati sui dati raccolti per il trial. Sugli stessi dati verrà valutato l'impatto dell'uso dell'ecografia polmonare sulla degenza in Pronto Soccorso.

Una nuova coorte di soggetti ricoverati per scompenso cardiaco è stata arruolata per la valutazione della fattibilità del monitoraggio della congestione polmonare per mezzo dell'ecografia eseguita dagli stessi pazienti al momento della dimissione.

Anche l'obiettivo riguardante la diagnosi di polmonite COVID19 è stato perseguito con un approccio di coorte prospettica.

Collaboratori

Milena Maule, Lorenzo Richiardi, Enrico Lupia, Eva Pagano, Davide Castagno, Fulvio Morello.

Risorse e finanziamento

Fondi CRT 2017 per lo studio sui microRNA e la fattibilità dell'automonitoraggio con ecografia polmonare.

Pubblicazioni

- Nazerian P, et al. Diagnostic accuracy of physician's gestalt in suspected COVID-19. Prospective bicentric study. Acad Emerg Med. 2021 Feb 12. doi: 10.1111/acem.14232. Online ahead of print. PMID: 33576155
- Pivetta E, et al. Ultrasonography for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia in the Emergency Department. Ann Emerg Med 2020;S0196-0644(20)31269-5. PMID: 33461884 (IF 5.799)
- Pivetta E, et al. Self-Performed Lung Ultrasound for Home Monitoring of a Patient Positive for Coronavirus Disease 2019. Chest 2020; 158: e93-e97.
- Pivetta E, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2019; 21: 754-766.
- Pivetta E, et al. Sources of Variability in the Detection of B-Lines, Using Lung Ultrasound. Ultrasound Med Biol 2018; 44: 1212-1216.
- Pivetta E, et al. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the Emergency Department - A SIMEU multicenter study Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the Emergency Department - A SIMEU multicenter study. Chest 2015; 148: 202-10.
- Pivetta E, et al. Response. Chest 2015; 148: e96-8.
- 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.

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 e sviluppo del progetto

Il carcinoma della prostata è diventato il tumore maschile a più alta incidenza 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, avviato nel 2015, 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. Si prevede, inoltre, il coinvolgimento di tutte le strutture regionali di urologia e radioterapia.

L'arruolamento e il follow-up dei pazienti sono tuttora in corso; a dicembre 2020 un totale di 764 pazienti risultano inseriti nel database dello studio.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Claudia Galassi, Eva Pagano, Rosalba Rosato, Fabio Saccona, Francesco Brunetti, Ugo Casalone, Paola Ivaldi, Andrea Rocco Bellissimo, 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 nel 2014. La Compagnia di San Paolo ha nuovamente finanziato la prosecuzione del progetto START a ottobre 2019, per un ulteriore triennio.

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

Pubblicazioni

- Porpiglia F et al. (Ciccone G, Rosato R, Galassi C) Are anxiety and depression levels influenced by the choice of active surveillance or radical treatment in localized low-risk prostate cancer? The START study results. Convegno online della Associazione Europea di Urologia (EAU), 17-19 luglio 2020.
- Ciccone G. L'esperienza piemontese: lo studio START. Presentazione al convegno regionale "La sorveglianza attiva del carcinoma prostatico a basso rischio: oggi e... domani" (17.04.2019) - AOU S. Luigi Gonzaga di Orbassano.
- Rosato R, Galassi C, De Luca S, Zitella A, Annoscia S, Oderda M, Munoz F, Bollito E, Bertetto O, Ciccone G. Valutazione dell'ansia in pazienti con carcinoma della prostata localizzato a basso rischio. Confronto tra l'intervento chirurgico o la sorveglianza attiva: primi risultati dello studio START. Convegno Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Lecce, 24-26 ottobre 2018.

- Ciccone, Bertetto, Bollito, Bellissimo, Brunetti, Galassi, Monagheddu, Ponti, Saccona, per conto del Gruppo Collaborativo START. Sorveglianza attiva o trattamento radicale alla diagnosi per tumori della prostata a basso rischio: risultati preliminari del progetto START. Convegno Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Lecce, 24-26 ottobre 2018.
- Ciccone G. Sorveglianza Attiva Protocollo Piemontese START. 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". Milano, 12-13 febbraio 2016.
- 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). Firenze, 9-11 giugno 2016.
- 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). Roma, 28-30 ottobre 2016.
- 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. Torino, 22 maggio 2015.
- 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), Milano, 28-30 ottobre 2015.

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 e sviluppo 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.

Nel corso del 2020 sono stati inseriti i casi relativi all'anno stesso (fino a settembre, data di chiusura dell'arruolamento) e sono attualmente in corso verifiche della completezza di tale casistica.

Materiali e metodi

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'algoritmo (falsi negativi).

La raccolta prospettica riguarda i casi di tumore ovarico presi in carico da parte dei 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 sono trasmessi e condivisi con gli operatori i risultati relativi alla valutazione degli indicatori con il coinvolgimento del Gruppo di studio per i tumori ginecologici. Sulla base delle criticità emerse da tale analisi, sono 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.

I dati relativi al periodo 2016-2019 sono stati sottoposti a un processo di revisione, per correggere le anomalie riscontrate, e si è giunti alla definizione della coorte finale.

Periodicamente, in occasione delle riunioni organizzate dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, sono state presentate sintesi dei dati, come feedback ai centri dell'attività svolta. Attualmente è in corso di elaborazione un report riassuntivo per l'intero periodo a disposizione.

Collaboratori

Eva Pagano, Silvia Patriarca, Vito Hugo Dias Martins.

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 Daniela Ferrante

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo del progetto è di 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 svolta dal CPO Piemonte.

Materiali e metodi

La SSD 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 corso.

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

Collaboratori

Chiara Airoidi, Silvano Andorno, Danila Azzolina, Marina Padoan.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Pubblicazioni

- Gramaglia C, Gambaro E, Delicato C, et al. Orthorexia nervosa, eating patterns and personality traits: a cross-cultural comparison of Italian, Polish and Spanish university students. *MC Psychiatry* 2019; 19: 235.
- Zavattaro E, Fava P, Veronese F, et al. Identification of Risk Factors for Multiple Non-Melanoma Skin Cancers in Italian Kidney Transplant Recipients. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6).
- Caputo M, Ucciero A, Mele C, et al. Use of administrative health databases to estimate incidence and prevalence of acromegaly in Piedmont Region, Italy. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42: 397-402.
- Deantonio L, Caroli A, Puta E, et al. Does baseline [18F] FDG-PET/CT correlate with tumor staging, response after neoadjuvant chemoradiotherapy, and prognosis in patients with rectal cancer? *Radiat Oncol* 2018; 13: 211.
- 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*. 2018;27:1094-1102.
- 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, Krenkli 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.

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

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo generale del progetto, avviato nel 2016, 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 e del pre-diabete sull'intero orizzonte temporale di vita dei pazienti.

Materiali e metodi

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.

Attraverso i dati della coorte di Casale Monferrato è stata effettuata la validazione dei modelli UKPDS e MICADO su mortalità, infarto, scompenso, altre patologie cardiovascolari e ictus a 5/10/15 anni.

Sono stati stimati i pesi relativi di qualità percepita dal paziente per la condizione pre-diabete, tramite l'analisi dei dati dello studio ADDITION-PRO. Sono in corso le valutazioni di "early" HTA dell'uso di biomarkers prognostici in relazione a sottogruppi di pazienti a diverso livello di rischio di sviluppo della patologia diabetica.

Collaboratori

Graziella Bruno, Rosalba Rosato, Daniela Di Cuonzo.

Risorse e finanziamento

IMI2 - Innovative Medicines Initiatives.

Pubblicazioni

- Pagano E, Konings SRA, Di Cuonzo D, et al. Prediction of mortality and major cardiovascular complications in type 2 diabetes: External validation of UK Prospective Diabetes Study outcomes model version 2 in two European observational cohorts. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Dec 29. PMID: 33377255 (IF: 5.900)
- Leal J, Morrow LM, Khurshid W, Pagano E, Feenstra T. Decision models of prediabetes populations: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1558-1569. (IF 6.133)
- Pagano E, Konings S, Di Cuonzo D, Rosato R, Bruno G, Leal J, Feenstra T. Utilizzo dei modelli decisionali in diabetologia: una valutazione della performance a livello europeo. XXXLIII Congresso Associazione Italiana Epidemiologia, Catania 23-25 ottobre 2019. (Poster).
- Feenstra T, Pagano E, McMorrow L, Konings S, Di Cuonzo D, Leal J. Validating the UKPDS Outcomes model in two independent datasets from Italy and the Netherlands. Mt Hood 2018 Diabetes Challenge, Dusseldorf, Marzo 2018.
- 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

Coordinamento del progetto EASY-NET: Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio ([www.http://easy-net.info/](http://easy-net.info/))

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo generale del progetto, la cui durata è prevista dal 2019 al 2021, 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:

- 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 & feedback, S-A&F);
- 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 & feedback, I-A&F);
- 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.

Al fine del raggiungimento degli obiettivi progettuali sono state avviate le seguenti specifiche attività.

- Audit clinico sulla qualità del trattamento del tumore ovarico nella Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta (vedi scheda n.5.030).
- Studio controllato randomizzato a cluster - stepped wedge - sull'implementazione del protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) nella gestione perioperatoria di pazienti con tumore coloretto e delle pazienti sottoposte a isterectomia per patologia ginecologica benigna o per neoplasie del collo-corpo dell'utero in Regione Piemonte (vedi scheda n. 5.037).
- Audit di popolazione del percorso assistenziale del tumore alla vescica nella Regione Piemonte (in corso).

Inoltre, a seguito dell'emergenza causata dall'epidemia da COVID-19, è stato organizzato nel 2020 il monitoraggio della casistica con accesso all'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino (vedi scheda n. 5.038).

Materiali, metodi e risultati attesi

L'obiettivo 1 è 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 fornisce 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 utilizza come cluster le 6 aree della Rete, e sulla elaborazione e diffusione di indicatori con periodicità quadrimestrale.

L'obiettivo 3 si basa sull'analisi dei fattori che potrebbero rappresentare degli ostacoli o delle opportunità al miglioramento, attraverso: a) l'analisi statistica dei risultati disponibili, b) l'organizzazione di focus group, coinvolgendo le figure con responsabilità nei percorsi assistenziali dei tumori selezionati, c) interviste su un campione rappresentativo dei pazienti registrati nei database clinici.

Collaboratori

Eva Pagano, Oscar Bertetto, Teresa Spadea, Anna Castiglione, Marco Gilardetti, Daniela Di Cuonzo, Claudia Galassi, Corinna Defilè, Vitor Hugo Dias Martins, Lisa Giacometti, Matteo Papurello, Danila Turco.

Risorse e finanziamento

Finanziamento del Ministero della Salute (Bando RSF 2016) con co-finanziamento della Regione Piemonte.

Pubblicazioni

- Pagano E, Castiglione A, Scozzari G, et al. Audit and Feedback approach in the CoViD-19 emergency: adaptation of the EASY-NET project in the AOU Città della Salute e della Scienza of Turin. *Recenti Prog Med* 2020; 111: 487-491. PMID: 32914776 Italian. (IF 0.320)
- Agabiti N, Acampora A, Angelici L, et al. A&F to monitor and promote quality in healthcare during the COVID-19 emergency: the EASY-NET work. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 88-94. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.106. PMID: 33412798 (IF 1.071)
- Pagano E, Piovano E, Pellegrino L, Borghi F, Puppo A, Camanni M, Orlando A, Ciccone G. La valutazione dei programmi di miglioramento della qualità assistenziale attraverso un disegno sperimentale randomizzato a cluster di tipo "stepped-wedge": i protocolli ERAS del progetto EASY-NET. XLII Convegno Annuale AIE, Lecce 2018.

La valutazione dei farmaci oncologici

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone

Assessorato alla Sanità, Regione Piemonte - Settore assistenza farmaceutica, integrativa e protesica

Obiettivi e sviluppo 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 CTO, vi è anche la formulazione di proposte e pareri in merito all'utilizzo dei farmaci oncologici sottoposti a registro di monitoraggio Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Tali proposte sono basate su un lavoro di valutazione condotto attraverso un approccio di Health Technology Assessment (HTA) e sintetizzato in una monografia.

Il CPO Piemonte partecipa alle attività della CTO e, in particolare, collabora alla elaborazione delle monografie.

Nel corso del 2020 l'attività è stata sospesa a causa dell'emergenza sanitaria dovuta al COVID-19.

Materiali e metodi

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 AIFA; 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 viene consultato il registro di trial clinicaltrials.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.

La mole di evidenze così raccolte si discute con alcuni clinici specializzati nel trattamento di interesse, giungendo alla elaborazione di un parere condiviso, che viene poi sottoposto alla CTO per la ratifica e la divulgazione.

Per ciascun farmaco oncologico esaminato viene redatta una monografia e una sintesi delle evidenze con il parere all'utilizzo. Attualmente sono state predisposte 49 monografie. Sono in corso elaborazioni dei dati correnti finalizzate a valutare l'aderenza delle prescrizioni alle indicazioni contenute nelle varie monografie.

Collaboratori

Claudia Galassi, Enrica Migliore, Eva Pagano.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Pubblicazioni

- Crossetto L, Pagano E, Traversa G, et al. Uso dei dati amministrativi per studi comparativi di efficacia su farmaci oncologici. Case study: trattamenti anti EGFR di prima linea nel NSCLC. XXXLIII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Catania 23-25 Ottobre 2019.
- 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.

Protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery): studio clinico randomizzato a cluster con disegno "stepped wedge" per la valutazione della gestione perioperatoria dei pazienti con tumore colorettales e delle pazienti sottoposte a isterectomia per patologia ginecologica benigna o per neoplasie dell'utero in Regione Piemonte

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone

Obiettivi e sviluppo del progetto

Le evidenze disponibili a livello internazionale circa l'efficacia della gestione perioperatoria dei pazienti secondo l'approccio ERAS, orientato ad attenuare lo stress chirurgico, a ottimizzare la gestione del dolore e a mantenere quanto più possibile la normale fisiologia del paziente, hanno spinto molti centri a orientarsi verso la sua implementazione. Tuttavia, poiché tale adesione è avvenuta su base volontaria e in modo molto eterogeneo, la Regione Piemonte ha supportato l'avvio di uno studio sperimentale per la valutazione dell'efficacia di tale approccio nella sua implementazione a livello regionale.

A tale fine sono stati disegnati due studi clinici controllati randomizzati a cluster, con la tecnica stepped-wedge, per la valutazione dell'applicazioni di ERAS rispettivamente ai pazienti con tumore colorettales e alle pazienti sottoposte a isterectomia per patologia ginecologica benigna o per neoplasie dell'utero.

Gli obiettivi dello studio sono:

- ottimizzare la gestione perioperatoria utilizzando procedure basate sull'evidenza scientifica;
- favorire un migliore recupero dell'autonomia nel post-operatorio;
- favorire una diminuzione dei tempi di ricovero;
- aumentare il livello di soddisfazione dei pazienti in merito alle cure ricevute;
- ridurre l'incidenza di complicanze, riammissioni ospedaliere e costi.

Al termine dello studio tutti i centri avranno adottato il protocollo, rendendo possibile effettuare una valutazione rigorosa dell'efficacia dell'intervento come programma di miglioramento della qualità assistenziale.

Entrambi i protocolli fanno parte del più ampio progetto nazionale EASY-NET (Scheda 5.035) finalizzato alla valutazione dell'efficacia degli strumenti di audit & feedback (A&F) in oncologia.

Al 31 dicembre 2020 risultano arruolati circa 2mila pazienti nel protocollo della chirurgia ginecologica e 2300 in quello della chirurgia colorettales. In entrambi gli studi la numerosità del campione risulta inferiore all'atteso a causa dell'effetto della riduzione dell'attività chirurgica dovuta all'epidemia da COVID-19, con un effetto più marcato per il protocollo della ginecologia.

Materiali e metodi

Ciacun protocollo prevede l'arruolamento graduale dei centri regionali riconosciuti a trattare le due tipologie di interventi, con un periodo iniziale di mantenimento dello "standard of care" e un successivo passaggio, in base al momento di randomizzazione, all'adozione del protocollo ERAS.

A seguito dell'approvazione dei protocolli da parte dei Comitati Etici (CE) dei centri proponenti e di tutti i centri partecipanti, il 1 settembre 2019 è iniziato l'arruolamento dei pazienti. Dopo il primo trimestre di baseline, gruppi di ospedali, selezionati in modo casuale, hanno iniziato ad applicare il protocollo ERAS secondo un calendario prestabilito.

Prima della fase di implementazione vengono effettuati dei corsi di formazione del personale per supportare il centro nella riorganizzazione necessaria per dare applicazione al protocollo. A ciascun centro è richiesta l'identificazione di un Team ERAS, come referente delle attività progettuali.

A causa dell'epidemia da COVID-19 il terzo e quarto gruppo hanno slittato di tre mesi l'applicazione; tuttavia, al 1° dicembre 2020 tutti i centri avevano ricevuto la formazione ed erano passati all'applicazione di ERAS.

La raccolta dei dati necessari alla valutazione è effettuata da ciascun centro per tutta la durata dello studio, indipendentemente dal momento della randomizzazione. La partecipazione al progetto da parte di ciascun centro

avviene attraverso il monitoraggio continuativo degli arruolamenti e delle dimissioni registrate sulla piattaforma EPICLIN.

Come attività di feedback, alcuni indicatori selezionati vengono resi noti ai soli centri che hanno iniziato l'applicazione del protocollo ERAS, attraverso l'area di caricamento dati, con visualizzazione grafica e tabellare, in modo continuativo.

Collaboratori

Eva Pagano, Oscar Bertetto, Teresa Spadea, Anna Castiglione, Marco Gilardetti, Daniela Di Cuonzo, Paola Ivaldi, Danila Turco, Corinna Defilè, Vitor Hugo Dias Martins, Lisa Giacometti, Marisa Fiordalisse.

Risorse e finanziamento

Finanziamento del Ministero della Salute (Bando RSF 2016) con co-finanziamento della Regione Piemonte.

Pubblicazioni

- Pagano E, Piovano E, Pellegrino L, Borghi F, Puppo A, Camanni M, Orlando A, Ciccone G. La valutazione dei programmi di miglioramento della qualità assistenziale attraverso un disegno sperimentale randomizzato a cluster di tipo "stepped-wedge": i protocolli ERAS del progetto EASY-NET. XLII Convegno Annuale AIE, Lecce 2018.

Monitoraggio, per scopi descrittivi e analitici, dei casi con accesso all'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino con diagnosi di COVID-19

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone

Obiettivi e sviluppo del progetto

L'epidemia della COVID-19, causata dal SARS-CoV-2, dopo l'iniziale diffusione in Cina, si sta diffondendo nel resto del mondo, interessando in modo particolare l'Italia. In un contesto di emergenza sanitaria rivestono grande utilità i sistemi di sorveglianza epidemiologica a livello di popolazione e i sistemi di monitoraggio più approfonditi nelle strutture dove si concentrano i casi.

Il progetto si propone di registrare tutte le schede dei casi diagnosticati con infezione da SARS-CoV-2 che abbiano avuto un accesso, seguito o meno da ricovero, in uno dei presidi dell'AOU Città della Salute e della Scienza, tramite un'applicazione sviluppata sulla piattaforma EPICLIN da parte della SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa.

Tale monitoraggio risponde a due scopi principali:

- descrittivi: della frequenza di nuove diagnosi, accessi in PS, ricoveri e invii a domicilio o ad altre strutture, caratteristiche cliniche ed epidemiologiche all'ingresso, percorso intra-ospedaliero, modalità di trattamento, incidenza di complicanze, esito;
- analitici: con stima del significato prognostico delle caratteristiche anagrafiche e cliniche, delle condizioni e fattori di rischio individuali, delle terapie precedenti e di quelle intra-ospedaliere sulla evoluzione della gravità clinica, sulla necessità e tipologia di supporto ventilatorio, sulla durata del ricovero, sulla guarigione, sulla mortalità, sulla riammissione in ospedale e sulla sopravvivenza a 6 mesi dalla diagnosi.

Da marzo a fine anno sono stati monitorati più di 2600 accessi per SARS-CoV-2 al presidio Molinette.

Sono state svolte analisi approfondite sui dati relativi ai pazienti della prima fase epidemica (marzo-giugno 2020) e sono in corso analisi comparative tra i due picchi di contagio.

Materiali e metodi

Studio osservazionale di coorte, retrospettivo e prospettico.

Per provare a rispondere a quesiti mirati (ad es. indagare il ruolo di particolari comorbidità, altri fattori di rischio o protettivi, terapie croniche e trattamenti ospedalieri con gli esiti) potranno essere condotti approfondimenti con un disegno caso-controllo nella coorte.

Per ciascun caso sono registrate, in momenti successivi, le informazioni contenute:

- nella scheda di notifica;
- nel sistema informativo aziendale;
- nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO);
- nella cartella clinica.

Sulla piattaforma EPICLIN, in un'area con accesso riservato al personale indicato dalla Direzione Aziendale, sono disponibili informazioni sintetiche aggiornate su base quotidiana sui pazienti ricoverati, attraverso tabelle e grafici di rapida consultazione. Con cadenza periodica è prodotto un report per la Direzione Aziendale con elaborazioni più approfondite e brevi commenti.

L'arruolamento è iniziato a marzo 2020. Il termine si valuterà in base all'andamento dell'epidemia.

Collaboratori

Grazia Maria Auzzas, Carol Brentisci, Francesco Brunetti, Ugo Casalone, Anna Castiglione, Laura Davico, Corinna Defilè, Vitor Hugo Dias Martins, Laura Fiorini, Claudia Galassi, Manuela Gangemi, Lisa Giacometti, Marco Gilardetti, Roberto Nunzio Larato, Fulvio Lazzarato, Enrica Migliore, Eva Pagano, Matteo Papurello, Francesca Ponti di S. Angelo, Fabio Saccona, Carlotta Sacerdote, Antonella Stura, Danila Turco.

Pubblicazioni

- Sacerdote C, Castiglione A, Pagano E, et al. Clinical and epidemiological characteristics associated with pneumonia at disease onset in patients admitted for COVID-19 to the Emergency Department of a large Hospital in Piedmont (North-Western Italy). *Epidemiol Prev* 2020; 44: 216-225. PMID: 33412813 (IF 1.071)

PLACO-COVID - Studio randomizzato di fase 2 a tre bracci per la valutazione dell'efficacia terapeutica del plasma nei pazienti affetti da COVID-19

Responsabili del progetto Paola Manzini (PI), Giovannino Ciccone

Paola Manzini, SC Banca del Sangue Servizio di Immunoematologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Obiettivi e sviluppo del progetto

L'obiettivo principale dello studio è valutare se l'infusione di plasma da soggetti convalescenti da infezione da SARS-Cov-2, o di plasma inattivato standard (da donatori non venuti in contatto con SARS-Cov-2), in aggiunta al trattamento standard, sia più efficace del solo trattamento standard nel migliorare la sopravvivenza di pazienti ricoverati per COVID-19 con recente sviluppo di insufficienza respiratoria acuta che necessita di supporto ventilatorio.

Allo studio collaborano 25 ospedali di tutte le province della Regione Piemonte e della Valle d'Aosta. L'arruolamento ha avuto inizio a giugno 2020 e proseguirà fino al raggiungimento della numerosità prevista.

A novembre 2020 risultano arruolati 125 pazienti.

Materiali e metodi

Studio controllato randomizzato di fase 2, a 3 bracci di trattamento.

- Standard (la terapia più efficace secondo letteratura e/o linee guida internazionali).
- Standard + plasma inattivato donato in epoca pre-COVID (gennaio-ottobre 2019) in tripla somministrazione ai giorni 1-3-5 dalla randomizzazione.
- Standard + plasma convalescente COVID inattivato in tripla somministrazione ai giorni 1-3-5. È prevista la cecità per i clinici che infondono il plasma, solo il centro trasfusionale terrà traccia del tipo di plasma infuso in ciascun paziente.

Criteri di inclusione: adulti ricoverati affetti da COVID-19 confermata da test diagnostico con recente comparsa o peggioramento di insufficienza respiratoria acuta (<59g) con gravità ≥ 2 nella classificazione SIMEU, dopo firma di consenso informato. La randomizzazione sarà stratificata per livello di gravità dei pazienti in 3 categorie. Endpoint principale: sopravvivenza a 30 giorni dalla randomizzazione. Assumendo una sopravvivenza a 30 gg di 0.75 e 0.90 nei bracci standard e sperimentali rispettivamente, una potenza dell'80%, un errore alfa (1 coda) di 0.10, con un'analisi ad interim e una analisi finale con soglia di p-value = 0,093 è stato stimato di includere un campione complessivo di 180 pazienti. La randomizzazione e la raccolta dati sono gestiti sulla piattaforma EPICLIN (<https://new.epiclin.it/it/placo/>).

Per questo trial è stato istituito un Data Monitoring Committee indipendente. ClinicalTrials.gov: NCT04428021.

Collaboratori

Sergio D'Antico, Franco Castagno, Tiziana Francisci, Luciana Labanca, Franca Danielle, Grazia Cornagliotto, Graziella Lucania, Clara Pecoraro, Adriano Valfre', Cristina Crocillà, Gabriella Rizzioli, Remigio Roncato, Palmira Spidaliere, Gabriella Giustetto, Anna Maria Bordiga, Franco Eliantonio, Cristina Costa, Maria Avolio, Francesco Giuseppe De Rosa, Marco Lorenzi, Antonella Tornello, Osvaldo Giachino, Valeria Ghisetti, Claudia Galassi, Fabio Saccona.

Risorse e finanziamento

Studio Clinico Multicentrico coordinato da AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Pubblicazioni

- P. Manzini et al. (Ciccone G, Galassi C, Saccona F,) Aggiunta al trattamento standard dell'infusione di plasma, e di plasma convalescente covid-19, in pazienti affetti da covid-19 con insufficienza respiratoria acuta. uno studio randomizzato a tre bracci nelle regioni Piemonte e Valle d'aosta. Presentazione al Convegno Associazione Italiana di Epidemiologia, AIE, Convegno online 3-6 Novembre 2020.

Studio sull'impatto del COVID-19 nel setting delle cure primarie in Piemonte

Responsabili del progetto Gianluigi Ferrante, Cristiano Piccinelli

Obiettivi e sviluppo del progetto

Valutare la risposta del territorio, in particolare dei Medici di Medicina Generale (MMG), nella gestione dei pazienti COVID-19. Indagare quali sintomi meglio predicono l'esito del tampone al fine di ottimizzare le risorse disponibili e di rendere più efficiente il ruolo del MMG nell'identificare possibili pazienti COVID.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio di coorte a cui hanno aderito 63 MMG piemontesi coinvolti nella fase di triage telefonico durante il periodo compreso tra marzo e giugno 2020. La coorte comprende tutti gli assistiti che hanno contattato il proprio MMG riportando segni e sintomi potenzialmente riferibili a un'infezione da Sars-Cov2 paucisintomatica.

Per ogni paziente reclutato sono state raccolte in un database le informazioni relative a caratteristiche demografiche, antropometriche e anamnestiche, sintomi riportati e loro variazione nel periodo in studio, esecuzione ed esito tampone, prescrizioni preventive (ad es. quarantena, isolamento fiduciario), terapie somministrate ed esiti di salute (guarigione, ricovero, decesso).

Per condurre le analisi nella popolazione che ha effettuato un tampone è stata studiata l'associazione tra le caratteristiche e i sintomi degli assistiti con l'esito del tampone, attraverso analisi univariate e multivariate, aggiustate per tutte le caratteristiche e sintomi considerati.

Collaboratori

Carlo Senore, Livia Giordano.

Maria Milano: MMG - ASL TO3.

Pier Riccardo Rossi, Marco Albonico, Marco Araldi: MMG - ASL Città di Torino.

Risorse e finanziamento

Lo studio non ha avuto finanziamenti specifici, ma è stato realizzato grazie alla collaborazione tra il CPO Piemonte e la scuola di Società Italiana di Pedagogia Medica (SIPeM) e Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Pubblicazioni

- Poster AIE 2020 - "Quali sono i sintomi che meglio predicono l'esito del tampone diagnostico per Sars-Cov2? Analisi nel setting delle cure primarie in Piemonte".

Studi epidemiologici su SARS-CoV-2

Responsabile del progetto Ferrante Daniela

Obiettivi e sviluppo del progetto

Lo studio intende valutare le caratteristiche associate alla severità clinica e alla mortalità in coorti di pazienti affetti da COVID-19.

Materiali e metodi

Il progetto riguarda l'analisi di coorti di soggetti affetti da COVID-19 e in particolare:

- uno studio multicentrico internazionale in pazienti oncologici;
- una coorte di pazienti ospedalizzati.

Pubblicazioni

- Spinoni EG, Mennuni M, Rognoni A, et al. Contribution of Atrial Fibrillation to In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009375. PMID: 33591815
- Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov* 2020; 10: 1465-74. PMID: 32737082 (IF 29.497)
- Bellan M, Patti G, Hayden E, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 2020; 10(1):20731. doi: 10.1038/s41598-020-77698-4. PMID: 33244144 (IF 3.998)
- Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, et al. Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe. *Cancers (Basel)* 2020; 12: E1841. PMID: 32650523 (IF 6.126)
- Azzolina D, Magnani C, Gallo E, Ferrante D, Gregori D. Gender and age factors affecting the mortality during the COVID-19 epidemic in Italy. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 252-259. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.125. PMID: 33412817 (IF 1.071)
- Magnani C, Azzolina D, Gallo E, Ferrante D, Gregori D. How Large Was the Mortality Increase Directly and Indirectly Caused by the COVID-19 Epidemic? An Analysis on All-Causes Mortality Data in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E3452. PMID: 32429172 (IF 2.849).

Archivio cancerogeni

Responsabili del progetto Enrica Migliore, Lorenzo Richiardi

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

L'archivio cancerogeni offre 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.

Tra i principali obiettivi dell'archivio, la cui attività è svolta in modo continuativo, rientrano:

- la pubblicazione e la divulgazione di dati italiani sull'esposizione a cancerogeni;
- la mappatura di professioni e industrie che comportano rischi di cancerogenicità (vedi sezione Dati, Cancerogeni su questo sito);
- la raccolta di informazioni utili a valutare l'evoluzione temporale dell'esposizione a cancerogeni professionali e ambientali.

L'archivio partecipa inoltre alla valutazione dell'esposizione in studi di epidemiologia occupazionale e ambientale, collaborando sia allo sviluppo del progetto SYNERGY (analisi combinata di studi caso-controllo sull'interazione tra esposizioni professionali a cancerogeni nell'eziologia del cancro polmonare) sia alla realizzazione del database di esposizioni professionali a cancerogeni EXPOSYN nonché alla costruzione e applicazione della matrice esposizione-professione SYNJEM.

Materiali e metodi

Viene mantenuto l'accesso alle principali fonti informative italiane e internazionali, tra cui il programma delle monografie dell'International Agency for Research on Cancer (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. Si collabora anche alla classificazione e codifica dei dati di esposizione professionale e ambientale.

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.

Collaboratori

Corrado Magnani, Franco Merletti, Carol Brentisci, Manuela Gangemi, Antonella Stura.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte. 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.

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

Coordinamento AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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.

Lo studio ha arruolato 667 donne provenienti dallo screening mammografico e 603 soggetti dallo screening coloretale.

È stata osservata una buona compliance alle raccomandazioni alimentari presentate e questo si è accompagnato a una riduzione dell'Indice di Massa Corporea apprezzabile dei gruppi di intervento rispetto a quella dei controlli. I dati evidenziano che i partecipanti sono stati soprattutto soggetti con elevata scolarità e che valutano la propria salute come molto buona.

Riguardo la fattibilità è stata effettuata un'analisi del drop-out all'intervento. 11.4% dei soggetti reclutati non hanno iniziato gli interventi consigliati, con i soggetti con maggior livello educativo che tendono a partecipare maggiormente.

Considerando i soli gruppi attivi, il completamento del corso (massimo una assenza) è risultato pari a 75,1%, con maggiore tasso di completamento nel gruppo dieta. Infine, considerando i follow-up successivi, l'abbandono al follow-up raggiunge complessivamente il 35.0%, con tassi di abbandono maggiore per i gruppi di intervento e per i soggetti più inattivi al baseline.

È in corso lo studio della fattibilità di eventuali collaborazioni con istituti di ricerca scientifica specificatamente indirizzati all'analisi biomolecolare per la valutare l'utilizzo del materiale biologico stoccato attraverso il progetto.

Materiali e metodi

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 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).

Collaboratori

Collaboratori interni: Francesca Garena, Pamela Giubilato, Carlo Signore, Andrea Ortale, Elisa Camussi, Maria Piera Mano.

Collaboratori esterni: Andrea Pezzana, Stefania Cazzoli, Giovanni Allegro, Caterina Anatrone, Emilia Riggi., Emilia Riggi.

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.

Realizzazione e diffusione della IV edizione del Codice Europeo contro il Cancro

Responsabile del progetto Paola Armaroli

International Agency for Research on Cancer (IARC), CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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.

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 realizzazione 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).

Sono in via di definizione collaborazioni con IARC e PAHO per l'aggiornamento e l'adattamento del Codice al contesto latino-americano.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Nereo Segnan, Cristiano Piccinelli, Silvia Minozzi, 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

- workshop: "Promoting and embedding the European Code Against Cancer within Screening Programmes: current status and future perspectives", Bucarest, 6-7 maggio 2019.
- 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/>

Laboratorio della Prevenzione

Responsabili del progetto Cristiano Piccinelli, Carlo Senore

Obiettivi e sviluppo del progetto

La Regione Piemonte ha istituito il Laboratorio della Prevenzione, tra le azioni di governance del Piano Regionale di Prevenzione (PRP), con l'obiettivo di orientare gli interventi di prevenzione delle malattie croniche, sulla base delle prove di efficacia e del loro impatto organizzativo ed economico. Si tratta di una iniziativa multidisciplinare che coinvolge attori appartenenti alla sanità pubblica, alla clinica, alle scienze sociali, alle istituzioni, alla politica, alle associazioni di volontariato e dei malati, finalizzata a promuovere la condivisione e la valorizzazione degli strumenti e degli obiettivi delle strategie di prevenzione nelle rispettive agende e piani di attività.

Dal punto di vista tecnico il Laboratorio della Prevenzione ha sperimentato un metodo per indirizzare le risorse e le competenze disponibili verso la realizzazione di piani di intervento per la prevenzione sostenibili e realizzabili.

La valutazione del primo anno di esperienza di questo 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. E' stato finanziato come progetto CCM 2018 e coinvolge attualmente oltre al Piemonte (capofila con il CPO), Lazio, Sicilia e Toscana. Il progetto è allineato alla fase di istruttoria del nuovo Piano Nazionale di Prevenzione e fornirà spunti e strumenti a supporto delle regioni italiane per la definizione dei Piani regionali.

Nel 2020 sono partite due attività di ricerca che hanno visto la collaborazione con due Enti esterni:

- la prima con il Dipartimento di Scienze Matematiche (DISMA) del Politecnico di Torino, ha visto la realizzazione di un modello predittivo e di un cruscotto interattivo e per effettuare l'analisi di costo-utilità di interventi di prevenzione primaria;
- la seconda con il Consorzio per la Ricerca e per la Formazione in Economia del Piemonte (CORIPE) per la valutazione di costo utilità, degli interventi di prevenzione, raccolti nel repository di interventi costo-efficaci che sta approntando il Network per l'Evidence Based Prevention.

Nel 2020 è stata concordata l'adesione del CPO al Network per l'Evidence Based Prevention (NIEBP), del quale fanno parte per ora, UniUPO, DoRS e ARS Toscana. Per la fase di programmazione dei Piani regionali di Prevenzione è stata realizzata la nuova versione del sito del NIENP, che mette a disposizione una serie di schede informative e materiali di indirizzo per la programmazione in prevenzione. E' stata costruita una pagina dedicata al Laboratorio della Prevenzione, dove sono disponibili tutti i materiali prodotti nell'ambito del progetto CCM 2017.

Materiali e metodi

Il progetto CCM interregionale è iniziato il 24 febbraio 2018 e terminerà il 24 febbraio 2021. Tra le sue attività principali rientrano:

- l'identificazione delle priorità di intervento tra le attività previste all'interno del Piano Regionale di Prevenzione (PRP) e la selezione di 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;
- la realizzazione di un repository di interventi costo-efficaci;
- la realizzazione di un tool per la valutazione di costo-opportunità e di ROI (Return of Investment) di scenari di intervento complessi;
- l'elaborazione di una metodologia condivisa per la scelta delle priorità di salute sulle quali agire prioritariamente come strumento a supporto per l'elaborazione dei futuri Piani di Prevenzione regionali.

Collaboratori

Eva Pagano, Fulvio Lazzarato, Nereo Segnan.

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

- Carreras G, Battisti F, Borzoni L, Cortini B, Lachi A, Giovannetti L, Minardi V, Masocco M, Ferrante G, Marchetti S, Piccinelli C, Chellini E, Gorini G. Decessi per patologie non trasmissibili attribuibili a stili di vita in Italia e nelle regioni italiane nel 2016. *Epidemiol Prev* 2019; 43: 338-346.
- GBD Italy Collaborators. National burden of cancer in Italy, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017, *Lancet Public Health*, vol.4, ISSUE 12, Pe645-e657, December 01, 2019.
- 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 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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.

Nel 2020 è continuata l'analisi dei dati delle donne che scaricano e utilizzano l'App, i percorsi intrapresi e il link di queste donne con i database dello screening. È iniziata, inoltre, la stesura di un articolo scientifico sui risultati dello studio che sarà sottoposto a pubblicazione nel 2021.

Materiali e metodi

- 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.
- Analisi dei dati delle donne che scaricano e utilizzano l'App, i percorsi intrapresi e il link di queste donne con i database dello screening.

Collaboratori

Marta Dotti, Lina Jaramillo, Francesca Di Stefano, Roberta Castagno, Cristiano Piccinelli, Andrea Ortale.

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, la Prevenzione e la Rete Oncologica di Firenze.

Pubblicazioni

- Video di presentazione dell'App e degli allestimenti dei centri di screening coinvolti nel progetto presentato al Convegno GISMA 2019, Catania 25-27 settembre 2019.
- Presentazione aggiornamento attività del progetto al workshop regionale del programma di screening per il cervico-carcinoma Prevenzione Serena, Torino 29 novembre 2019.
- 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.
- Poster per Convegno International Cancer Screening Network 2019 "WAY WOMEN'S HEALTH: an App to encourage and sustain women in the adoption of healthy lifestyles." Project funded by the Italian Ministry of Health (CCM 2016).

Rete per la Prevenzione

Responsabili del progetto Cristiano Piccinelli, Livia Giordano

Obiettivi e sviluppo del progetto

All'interno della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta è stata costituita (luglio 2016) la Commissione "Prevenzione primaria/screening/terziaria" che ha favorito la costituzione della Rete per la Prevenzione piemontese. La Rete per la Prevenzione è nata nel dicembre 2017 con la sottoscrizione di un Patto che sancisce l'alleanza tra Enti e associazioni del Terzo settore, operanti da tempo nell'ambito della prevenzione oncologica.

L'iniziativa, promossa dalla Rete Oncologica e coordinata dal CPO Piemonte, rappresenta un'opportunità per offrire a tutti i partner adeguato sostegno nel promuovere programmi e interventi di prevenzione per mettere in atto quanto raccomandato dal Codice Europeo contro il Cancro.

Tra i partner figurano molte associazioni di volontariato attive nell'ambito oncologico, tutte le sedi provinciali della Lega per la Lotta contro i Tumori, il Centro di documentazione per la promozione della salute del Piemonte (Dors), Federfarma Piemonte, gli Ordini dei Medici e l'Ordine Provinciale dei Farmacisti, alcuni Comuni e la European Cancer Leagues (ECL), organizzazione che riunisce associazioni locali e nazionali attive nella lotta ai tumori.

Nel corso del 2020 è stata realizzata una graphic novel dedicata al Codice Europeo contro il Cancro destinata alla diffusione di alcuni principi del Codice tra gli studenti di diverse scuole medie inferiori piemontesi. Il progetto co-finanziato dalla Rete Oncologica e da Pfizer prevede la collaborazione delle LILT provinciale del Piemonte, per le attività di coinvolgimento degli Istituti scolastici e per le attività di presentazione nelle scuole.

Nonostante le difficoltà derivanti dal periodo di pandemia è prevista per i primi mesi del 2021 la distribuzione della graphic novel alle scuole che hanno aderito al progetto. La graphic novel è disponibile in formato .pdf sul sito della Rete Oncologica.

Materiali e metodi

Le iniziative finora svolte in Piemonte hanno ruotato intorno a una campagna di comunicazione, con immagine coordinata, lanciata nel 2018, attraverso la quale si svolge una estesa azione informativa 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 contro il Cancro, e quindi basate su evidenze scientifiche. Prodotto di punta di tale campagna è una scatoletta chiamata "Prevenill", del tutto simile a quella di un qualsiasi farmaco, al cui interno non vi sono farmaci, ma regole che, se applicate tutte, dovrebbero portare a evitare circa il 50% dei casi di tumore. Per la diffusione dell'iniziativa, le farmacie espongono in vetrina confezioni di "Prevenill" in formato maxi.

Collaboratori

Tra i diversi partner della Rete per la Prevenzione, oltre alla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, e il CPO Piemonte, che coordinano le attività, vi sono: Regione Piemonte, Regione Lazio, Regione Valle d'Aosta, European Cancer League, Ordine dei Medici, 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, FIDAPA, Comune di Chieri, Comuni della Provincia di Novara, GOMITOLO ROSA, CIPES Piemonte, Pfizer.

Risorse e finanziamento

Il progetto Rete per la Prevenzione è auto-finanziato dai partner del Network.

Pubblicazioni

Il progetto della Rete per la Prevenzione è stato presentato/pubblicato in diverse occasioni:

- Il Codice Europeo Contro il Cancro e la Rete per la Prevenzione, Newsletter Dors, aprile 2018,
- Poster al Convegno dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Lecce, ottobre 2018,
- Presentazione al Convegno dell'European Society for Prevention Research, Lisbona, ottobre 2018.

Impatto della restrizione calorica e dell'attività fisica adattata in pazienti con cancro della mammella in fase preoperatoria (Fase II)

Responsabile del progetto Chiara Benedetto

Obiettivi e sviluppo del progetto

Dai dati della letteratura emerge, attraverso osservazioni dirette e indirette, l'impatto della restrizione calorica sulla riduzione del rischio di recidiva e sull'aumento di efficacia delle terapie adiuvanti, specialmente in pazienti trattati per tumori del colon e della mammella anche se vi sono evidenze di efficacia meno forti per tutte le patologie oncologiche. L'attivazione del cambiamento metabolico ottenuto attraverso una restrizione calorica importante accompagnata da un programma di attività motoria, è efficace e misurabile in tempi brevi, ma non esistono studi mirati sul cambiamento della biologia tumorale in pazienti con patologia non ancora trattata.

Obiettivo generale del progetto è la valutazione dell'efficacia della restrizione alimentare e attività motoria nel modificare:

- l'aggressività biologica della lesione;
- dimensione della lesione; la risposta patologica sarà valutata mediante la diminuzione della cellularità (a favore della fibrosi) rispetto alla core biopsy iniziale e sulla base della RM;
- tasso di pazienti che hanno subito un trattamento meno invasivo grazie al downstaging: % mastectomie evitate, % mastectomie skin sparing vs nipple sparing, % dissezioni ascellari evitate;
- variazione espressione dei fattori prognostici (prevalentemente sull'indice proliferativo, Ki 67 e mitosi e sulla variazione della componente infiammatoria intratumorale, TILs), mediante il confronto tra l'esame isto-patologico condotto sul campione biologico da agobiopsia (t0) e quello effettuato sul campione chirurgico (t2).
- l'indice di rischio metabolico:
- mediante la valutazione delle modificazioni di parametri antropometrici nel corso dello studio (peso corporeo, BMI, rapporto circonferenza addominale / statura (WHtR));
- mediante la valutazione e monitoraggio di parametri biochimico-clinici indicativi dello stato di salute e della compliance allo studio: esame emocromocitometrico, glicemia, insulinemia, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, colesterolo LDL (calcolato con formula di Friedewald), acido urico, proteine totali, albumina, transferrina, PCR, IGF1 e IGF-BP).
- la composizione del microbiota intestinale;
- la qualità di vita (QoL) valutata mediante questionari validati.

Materiali e metodi

Nell'attuale fase II dello studio sono reclutate le pazienti con diagnosi dimostrata (RM e agobiopsia) di tumore invasivo unifocale della mammella, sia palpabile che non palpabile, nell'ambito del Programma di screening mammografico Prevenzione Serena.

Collaboratori

Maria Piera Mano

Risorse e finanziamento

Attualmente lo studio è stato parzialmente finanziato dalla Fondazione CRT e sono in corso richieste al WCRF e alla Compagnia San Paolo.

Pubblicazioni

Attese al termine del progetto.

Prevenzione Serena - Programma regionale di screening dei tumori della cervice uterina, della mammella e del colon-retto

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

Stabilizzazione del 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.

Ulteriori obiettivi:

- realizzazione di 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;
- formazione del personale addetto;
- sviluppo del sistema informativo regionale e locale nonché delle attività di audit e promozione della qualità;
- rinforzo dell'attività di sensibilizzazione della popolazione bersaglio degli screening.

L'attività di screening è stata sospesa per l'emergenza pandemica a Marzo 2020 ed è ripresa gradualmente a partire da Giugno. Durante la fase di sospensione dell'attività sono state comunque garantiti gli esami di approfondimento per le persone con test di screening positivo, gli esami di controllo per le persone in follow-up e i controlli per sintomi.

Per ciascuno dei 3 programmi di screening, gruppi di lavoro del coordinamento regionale hanno definito le procedure da adottare per la ripresa in sicurezza dell'attività di primo e secondo livello, che sono state recepite dall'Assessorato alla Sanità con circolare inviata a tutte le Aziende Sanitarie.

L'adozione delle misure di sanificazione e distanziamento necessarie per il contenimento della pandemia ha determinato un allungamento dei tempi dedicati a ciascun esame. Inoltre, alcune unità operative sono state chiuse, per l'impossibilità di garantire il distanziamento in sala d'attesa o di assicurare percorsi COVID-free. Per queste ragioni il volume di attività si è ridotto e si mantiene ancora ad inizio 2021 su livelli pari a circa il 60% del volume erogato nel 2019.

Si stima che la riduzione di attività registrata nel 2020 abbia determinato la mancata diagnosi di circa 500 casi di tumore della mammella, 100 casi di tumore del colon-retto e 10 casi di tumore della cervice uterina.

Il coordinamento regionale ha elaborato proposte di possibili scenari di attività che potrebbero permettere il recupero del ritardo accumulato su un arco di 12-18 mesi. Questi scenari prevedono un aumento delle risorse da dedicare allo screening e l'adozione di criteri di priorità di invito, per estendere l'intervallo di screening per soggetti a basso rischio, in modo aumentare nell'immediato la disponibilità di esami per i sottogruppi di soggetti a rischio più elevato.

Materiali e metodi

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 anni) 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.

I dati di attività dei programmi regionali sono pubblicate sul sito CPO. Sono disponibili i dati di copertura da invito ed esami relativi al 2019 e i dati di dettaglio relativi agli indicatori di processo e agli esiti dello screening per il 2018. Gli obiettivi di copertura da inviti ed esami sono stati raggiunti nel 2019.

Collaboratori

Screening mammografico: Livia Giordano, Antonio Ponti, Maria Piera Mano, Denise Casella, Mariano Tomatis, Sabina Pitarella, Aurora Di Leo, Viviana Vergini, Roberta Castagno, Francesca Di Stefano, 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.

Screening coloretale: Carlo Senore, Paola Armaroli, Marco Calcagno, Marco Silvani, Fabrizio Cosso, Tiziano Bonatti.

Coordinamento: Carlo Senore, Livia Giordano, Cristiano Piccinelli, Piera Vicari, Gianluigi Ferrante, Ettore Mancini.

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, dalla DGR n. 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 nell'anno precedente.

Pubblicazioni

- Mantellini P, Battisti F, Armaroli P, et al. Oncological organized screening programmes in the COVID-19 era: an Italian survey on accrued delays, reboot velocity, and diagnostic delay estimates. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 344-352. PMID: 33412828 Italian. (IF 1.071)
- Prevenzione Serena. Copertura da invito ed esami 2019 - Attività 2017-2018.
- Prevenzione Serena. Copertura da invito e da esami 2018.
- Prevenzione Serena. Attività screening cervicale 2016-17.
- Prevenzione Serena. Attività screening mammografico 2017.
- Prevenzione Serena. Attività screening coloretale 2017.
- Prevenzione Serena. Report 2016-2017/2015/2014/2013.

Valutazione di processo e impatto per lo screening del cervicocarcinoma

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo 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
- In particolare, produzione dei dati su screening con HPV per gli anni 2020 (adesione e % di donne HPV positive) e 2019 (dati sull'intero processo: test HPV, triage citologico, ripetizione test HPV a 1 anno per le HPV + citologia normale, invio in colposcopia immediato o a 1 anno, VPP, Detection Rate). I dati di attività del 2020 sono stati fortemente condizionati dall'interruzione/limitazione delle attività in relazione alla pandemia COVID. Numerose valutazioni in merito al ritardo di attività, esami da recuperare e strategie per il recupero sono state effettuate per supportare le scelte del coordinamento regionale screening.

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.

Collaboratori

Guglielmo Ronco, Nereo Segnan, Ettore Mancini, Pamela Giubilato, Raffaella Rizzolo, Cristina Larato, Linda Leo, Livia Giordano.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Per la survey nazionale contributo da ISPO Firenze / Ministero Sanità.

Per studio comparativo europeo contributo dall'Unione Europea.

Per lo studio sull'impatto contributo dal Ministero della Salute (CCM, L138) alla Regione Friuli Venezia Giulia.

Pubblicazioni

- Mantellini P, Battisti F, Armaroli P, et al. Oncological organized screening programmes in the COVID-19 era: an Italian survey on accrued delays, reboot velocity, and diagnostic delay estimates. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 344-352. PMID: 33412828 Italian. (IF 1.071)
- 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.
- 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.
- 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: 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: 61-76.

Monitoraggio e valutazione corrente di progetti di promozione della qualità nei programmi regionali di screening mammografico

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo del progetto

Valutazione corrente e quality assurance dei programmi regionali di screening mammografico.

Materiali e metodi

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.

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, Livia Giordano, Carlo Senore, Ettore Mancini, Alfonso Frigerio, Stefano Rosso, 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 Piemonte.

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 Livia Giordano

Coordinamento AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il progetto persegue i seguenti obiettivi:

- 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.

Prosegue la raccolta dati annuale per la survey GISMa su diagnosi e trattamento, 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 presentati poi 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.

Continua la collaborazione con Seno Network per quanto riguarda il Data Centre delle Unità italiane aderenti e con EUSOMA (European Society of breast cancer specialists) per l'attività di certificazione delle Breast Unit a livello europeo. Due membri indicati dal CPO Piemonte fanno parte del comitato scientifico multidisciplinare EUSOMA.

Materiali e metodi

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).

Collaboratori

Maria Piera Mano, 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 le attività di Data Centre per la certificazione delle Breast Unit.

Nel 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

- Schnapper G, Marotti L, Casella D, Mano MP, Mansel RE, Ponti A; EUSOMA Breast Centers Network Data Managers. Data managers: A survey of the European Society of Breast Cancer Specialists in certified multi-disciplinary breast centers. *Breast J* 2018; 24: 811-815. (IF 2.424)
- Lazzaretti MG, Ponti A, Mano MP, Barca A, Casella D, Frigerio A, Giordano L, Mantellini P, Paduos A, Pitarella S, Ravaioli A, Taffurelli M, Tomatis M, Segnan N. Reducing harms from treatment. Sixteen years of surgery of the axilla for screen-detected breast cancers in Italy. *Breast* 2018; 42: 15-22. (IF 2.951)

- 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)
- 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.

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 e sviluppo 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 e metodi

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 mm, o di almeno un polipo con componente villosa > 20% o displasia di alto grado, di diametro < 6 mm, 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.

Collaboratori

CPO Piemonte: Nereo Segnan, Paola Armaroli, Emilia Riggi, Marco Calcagno.

Carmen Visioli, Marco Zappa (ISPRO), Orietta Giuliani (Registro Tumori Romagna), Luigina Bonelli, Stefania Sciallero (IST, Genova), Cristiano Crosta (IRCCS IEO) Franco Ferrero (ASL Biella).

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Il follow-up e l'analisi dello studio sono condotti dal CPO e dai singoli centri.

Finanziamento AIRC per la fase di reclutamento.

Pubblicazioni

- Pinsky PF, Loberg M, Senore C, et al. Number of Adenomas Removed and Colorectal Cancers Prevented in Randomized Trials of Flexible Sigmoidoscopy Screening *Gastroenterology* 2018; 155: 1059-1068.
- 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.

Banca biologica dei polipi coloretali

Responsabile del progetto Carlo Senore
Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il progetto intende studiare:

- le frequenze di alterazioni molecolari e, in particolare, genetiche su lesioni che si collocano in momenti diversi della storia naturale del tumore;
- il valore predittivo di tali alterazioni rispetto a:
 - presenza di lesioni sincrone nello stesso soggetto nel colon prossimale;
 - comparsa di lesioni nello stesso soggetto nel corso del follow-up;
 - l'associazione tra alterazioni diverse e la loro interazione.

Non sono stati stoccati campioni congelati di sangue o mucosa intestinale, per cui sono solo disponibili attualmente i blocchetti fissati in paraffina dei polipi asportati.

Nel 2015 è stato approvato il progetto: Meccanismi pato-biologici implicati nella detezione FIT ed endoscopica degli adenomi avanzati. Lo studio si propone di esplorare alcuni meccanismi che potrebbero giustificare una più alta propensione al sanguinamento endoluminale degli adenomi identificati mediante FIT rispetto a quelli primariamente identificati all'esame endoscopico: caratteristiche macroscopiche (sessile vs peduncolato) e istopatologiche (architettura del network microvascolare). Lo studio è stato completato e il report è stato pubblicato.

Sono in corso altri due progetti:

- follow-up dei pazienti con diagnosi di CRC pT₁;
- caratterizzazione di marcatori di progressione degli adenomi.

E' stata completata l'analisi delle caratteristiche isto-morfologiche degli adenomi avanzati identificati alla colonscopia indice in 270 soggetti e delle lesioni trovate negli stessi pazienti alla colonscopia di sorveglianza eseguita dopo 2-5 anni.

Sono in corso sia la revisione di parametri di rischio isto-morfologici dei casi di tumori pT₁ diagnosticati nello screening regionale, nell'ambito di uno studio che prevede anche un follow-up di incidenza e mortalità e un'analisi degli esiti dell'eventuale chirurgia, sia la revisione di tutti i polipi iperplastici di dimensioni maggiori o uguali a 10 mm per verificare il grado di misclassificazione rispetto alla diagnosi di polipo serrato sessile.

Nel corso del 2017 è stata condotta l'analisi della gestione dei pazienti con diagnosi di tumore pT₁ allo screening. La raccolta e l'analisi dei dati sono state completate per la casistica 2004-2014 di 7 dei 9 dipartimenti piemontesi. Oltre alla raccolta della documentazione clinica è prevista anche la revisione dei vetrini (caricati sulla piattaforma della telepatologia). Successivamente è stata completata la raccolta dati anche per gli ultimi due dipartimenti.

Nel 2020 l'attività è stata sospesa a causa dell'emergenza da COVID-19.

Materiali e metodi

Il materiale biologico raccolto nel corso degli studi pilota e del programma di screening, sia congelato che fissato, viene stoccato presso il servizio di Anatomia patologica che ha effettuato la diagnosi. E' prevista la registrazione su di un archivio centralizzato delle seguenti informazioni:

- codice individuo (linkabile ai dati trial e a dati di anamnesi familiare);
- codice del centro;
- numero referto;
- codice pezzo entro individuo;
- codice lesione entro referto;
- eventuale numero di frammenti (se il polipo è stato frazionato).

I campioni di sangue, ove disponibili, sono codificati secondo il seguente schema:

- codice individuo (linkabile ai dati trial e ai dati di anamnesi familiare);
- numero provette.

Per ogni campione saranno disponibili le informazioni registrate sulla scheda di refertazione del programma SCORE (tipo, dimensioni, sede, grado di displasia, istologia). Il materiale biologico è accessibile solo sulla base di progetti di ricerca adeguatamente documentati, che indichino anche il tipo e la quantità di materiale che verrà distrutto. I progetti verranno valutati da un comitato formato da patologi, gastroenterologi ed epidemiologi, indicati dai centri partecipanti e da referee esterni.

Collaboratori

Nereo Segnan, Paola Cassoni.

Risorse e finanziamento

La gestione delle procedure e dell'archivio viene condotta nell'ambito dei finanziamenti erogati per gli studi di riferimento. Eventuali studi condotti sul materiale stoccato dovranno ottenere finanziamenti dedicati.

Studio sulle caratteristiche degli adenomi avanzati predittive di ricorrenza finanziato da FPO.

Pubblicazioni

- Risio M, Hassan C, Sottile A, Saglia A, Segnan N, Senore C. Histological features of advanced colorectal adenomas detected by endoscopy and fecal immunochemical test. *Endoscopy* 2015; 47: 903-9.

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 e sviluppo 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 e metodi

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);
- detection rate (DR) per: polipi, adenomi ≥ 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.

Collaboratori

Nereo Segnan, Marco Calcagno, Marco Silvani, Emilia Riggi (CPO); Marco Zappa, Carmen Visioli (ISPRO); Orietta Giuliani (Registro Tumori Romagna); Antonio Russo (ATS Milano); Manuel Zorzi (Registro Tumori - Regione Veneto), Stefano Rosso (Registro Tumori Piemonte).

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

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. 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 - SCORE₃

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo del progetto

Gli obiettivi principali del progetto sono i seguenti.

- 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.

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 2020 è stata condotta l'analisi del follow-up a 10 anni.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Nereo Segnan, Marco Calcagno, Emilia Riggi, Marco Silvani (CPO); Marco Zappa, Carmen Visioli (ISPO); Orietta Giuliani (Registro Tumori Romagna); Manuel Zorzi (Registro Tumori, Regione Veneto); Cristiano Crosta (IRCCS IEO, Milano); AG Russo (ATS Milano); Stefano Rosso (Registro Tumori Piemonte).

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

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 - Progetto DWH nazionale di screening

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo 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.

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/>

E' stato chiesto un parere al garante per la Privacy relativamente all'implementazione del DWH Nazionale. In base alle indicazioni del Garante e alle decisioni del Ministero sarà possibile pianificare gli sviluppi di questa attività.

Nel 2014 si è provveduto all'analisi e alla realizzazione di tre data mart relativi ai tre screening per permettere 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.

Materiali e metodi

- 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).

Collaboratori

Marco Calcagno, Viviana Vergini, Mariano Tomatis, Livia Giordano, Denise Casella, Sabina Pitarella.

Risorse e finanziamento

Ministero della Salute tramite Osservatorio Nazionale Screening.

Pubblicazioni

- Broeders M, Nystrom L, Ascunze 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.

Interventi di prevenzione secondaria dei tumori della cervice uterina e della mammella nel cantone di Zenica-Doboj (Bosnia ed Erzegovina)

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

- Ripresa della collaborazione con il cantone di Zenica-Doboj in seguito alla stipula dell'"Accordo di gemellaggio tra l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e l'ospedale cantonale di Zenica-Doboj (Bosnia ed 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).
- Implementazione delle attività previste dal progetto "Dalla consapevolezza alla cura: le donne protagoniste del diritto alla salute in Bosnia ed Erzegovina" e nello specifico:
- attivare la presa di coscienza delle donne sui percorsi di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e migliorare la sopravvivenza per patologie tumorali nella popolazione femminile in Bosnia ed Erzegovina;
- diffondere la cultura della prevenzione oncologica nella popolazione femminile nei Cantoni di Tuzla, Mostar, Sarajevo, Zenica;
- attivare un progetto pilota di screening del tumore della mammella in un cantone (Zenica) e utilizzarlo come caso studio per la realizzazione in altri cantoni (Tuzla, Mostar, Sarajevo);
- monitorare ed eventualmente riprendere l'attività di screening della cervice uterina precedentemente avviata;
- attivazione di una rete di stakeholder locali per la sensibilizzazione agli stili di vita sani e alla prevenzione delle patologie tumorali;
- aumentare la capacità di presa in carico delle patologie riscontrate tramite il programma di screening attraverso un modello di messa in rete delle strutture di terapia oncologica per il trattamento delle patologie tumorali femminili (attivazione Centro Accoglienza e Servizi, Breast Unit).

Dopo aver sensibilizzato la popolazione a comportamenti consapevoli di prevenzione e diagnosi precoce dei tumori con le campagne di sensibilizzazione in tutti quei cantoni dove vi sono strutture in grado di curare le patologie tumorali, si propone un progetto pilota di screening della patologia con più alta incidenza (il tumore alla mammella nel cantone di Zenica).

Poiché l'attività di screening risulta complessa, costosa e di non immediato utilizzo, si è preferito proporre in questo progetto la realizzazione dello screening in un solo cantone perché possa essere utilizzato come progetto pilota nello stesso Cantone di Zenica, ma anche negli altri cantoni coinvolti. In questo modo, anche gli altri cantoni potranno beneficiare di questa sperimentazione e approntare degli studi di fattibilità che incrocino l'esperienza che si realizzerà con questo progetto con l'analisi delle loro risorse/mancanze per sviluppare anch'essi dei programmi di screening del tumore alla mammella.

Questo permetterà al Ministero federale di valutare l'impatto delle attività di screening e di promuovere uno standard comune di realizzazione di queste procedure e ciascun cantone potrà programmare correttamente lo sviluppo di questi programmi.

E' stato costituito un gruppo di lavoro con i professionisti dello screening attivi presso l'AOU Città della Salute e della Scienza per redigere, in collaborazione con un analogo gruppo bosniaco, un protocollo di attivazione del progetto.

Materiali e metodi

- Co-progettazione e coinvolgimento degli stakeholder locali nel percorso di informazione/sensibilizzazione della popolazione femminile locale.
- Preparazione e validazione della Campagna di sensibilizzazione (R2).
- Realizzazione e lancio della campagna di informazione.
- Costruzione della base-dati riferita alla popolazione target e di un sistema informatizzato di gestione dei dati.
- Programma formativo per il personale sanitario e amministrativo coinvolto nel progetto di screening.
- Predisposizione del sistema di accoglienza e cura della popolazione femminile.

- Attivazione di 2 Centri di accoglienza per le donne aderenti allo screening.
- Sottoscrizione di standard operativi comuni ai poli oncologici della Federazione di Bosnia ed Erzegovina su standard di cura delle patologie femminili.
- Formazione congiunta del personale dei diversi poli oncologici al processo di cura e prevenzione delle patologie femminili.
- Realizzazione di studi di fattibilità per l'adeguamento di ciascun polo agli standard europei di prevenzione e cura.
- Impostazione servizio di assistenza alla diagnostica tramite mammografia digitale.

Collaboratori

Interni: Roberta Castagno, Cristiano Piccinelli.

Esterni: Silvana Appiano, Oscar Bertetto, Gianpaolo Cirnigliaro, Libero Ciuffreda, Giulio Fornero, Francesca Giglioli, Stefano Guzzetti, Mauro Papotti, Umberto Ricardi, Silvana Storto, Laura Viberti, Antonio Ponti, Mariagrazia Baù, Ada Ala, Luisella Milanese, Vincenzo Marra, Michela Donadio.

In collaborazione con RETE.ONG (Luca Giliberti).

Pubblicazioni

Previste in itinere.

Impatto dello screening sull'incidenza e sulla mortalità per tumore della mammella

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

Attraverso la realizzazione di un'unica base dati derivante dal linkage di database contenenti differenti informazioni (popolazione residente dalla base dati dell'anagrafe comunale; 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.

Analisi preliminari per il controllo e la validazione della base dati, attraverso la stima di SIR e SMR stratificati per diverse storie di screening.

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.

Collaboratori

Elisabetta Petracci, Denise Casella, Viviana Vergini, Sabina Pitarella, 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 Piemonte.

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 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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.

Nel 2020:

- è continuata l'effettuazione di Pap test e test HPV alle donne straniere residenti, STP e nomadi presso il centro di prelievo organizzato all'interno dell'Associazione di volontariato 'Camminare Insieme' di Torino. Al 23 febbraio 2021 sono stati effettuati un totale di 355 test per lo screening cervicale (79 Pap test e 276 test HPV). L'esito è disponibile per 341 test (96,1%): l'82,4% è risultato negativo, il 10,9% negativo a 1 anno, il 5,3% delle donne è stato inviato in colposcopia. La restante percentuale (1,5%) ha avuto come esito ACR flogosi/ASC-US/inadeguato. Le donne afferenti all'associazione che hanno effettuato un test di screening cervicale provengono principalmente da: Nigeria (23%), Perù (18%), Romania (14,4%) e Marocco (13,5%). L'attività di screening dell'analogo centro di prelievo allestito presso il SERMIG è stata sospesa nel 2020 a causa di carenza di personale dedicato all'iniziativa. I responsabili del Sermig hanno dichiarato la possibilità di riprendere l'attività di prelievo non appena sarà nuovamente disponibile il personale dedicato.
- è continuata inoltre la collaborazione con l'Associazione Camminare Insieme per offrire una mammografia di screening alle donne residenti e STP che afferiscono all'ambulatorio dell'Associazione, non inserite all'interno del programma regionale Prevenzione Serena. Al 23 febbraio 2021 sono state effettuate 72 mammografie di cui l'88,9% è risultato negativo, il 9,7% delle donne è stato richiamato ad effettuare un esame di approfondimento, 1 donna (1,4%) dovrà ripetere la mammografia per inadeguato tecnico. La maggior parte di queste donne ha un'età compresa tra 50 e 57 anni (63,9%). Le donne afferenti all'associazione che hanno effettuato una mammografia provengono principalmente da Perù (34,8%), Romania (24,7%) e Marocco (12,4%).

Nel 2021 proseguiranno le attività di prelievo per lo screening cervicale e mammografico presso i centri implementati, il monitoraggio e la valutazione degli outcomes in collaborazione con i responsabili e gli operatori dei centri.

Materiali e metodi

- 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 2020 proseguiranno le attività di prelievo per lo screening cervicale e mammografico presso i centri implementati, il monitoraggio e la valutazione degli outcomes in collaborazione con i responsabili e gli operatori dei centri.

Collaboratori

Adele Caprioglio, Roberta Castagno, Francesca Garena, Gian Luigi Ferrante.

Risorse e finanziamento

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 <https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/prevenzione/prevenzione-serena>

Poster e/o presentazioni orali sulla tematica in occasione di workshop/seminari locali.

Utilizzo della colonscopia virtuale come test di screening dei tumori coloretali. Confronto con la sigmoidoscopia

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento Studio multicentrico: IRCC Candiolo - Radiologia UNITO, AOU Città della salute e della Scienza - CPO Piemonte

Studio pilota: SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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 cancro coloretale (CCR).

E' stato approvato dalla Regione Piemonte il finanziamento, sui fondi residui del trial, al 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.

Un obiettivo secondario dello studio consiste nella valutazione dell'accettabilità dell'offerta della CTC tra i soggetti non aderenti alla FS (estensione della valutazione che non era stata completata nell'ambito del trial Proteus).

L'accordo quadro tra Regione, AOU e UNITO è stato approvato a fine 2020. Dopo la firma delle convenzioni il protocollo del progetto verrà sottoposto all'approvazione del Comitato Etico.

Materiali e metodi

Nello studio Proteus¹ le persone eleggibili per l'invito nel programma di screening con sigmoidoscopia (58 anni in Piemonte e 60 anni a Verona) venivano 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 Proteus² 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.

Collaboratori

CPO Piemonte: Marco Silvani, Nereo Segnan.

Loredana Correale, 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 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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 tumori intervallo.

Le attività si susseguono in modo continuativo. Pertanto nel 2020 è proseguita l'attività di ricerca e di registrazione dei dati clinici per i casi identificati allo screening (cartelle cliniche), per lo screening mammografico e per quello coloretale. Prosegue l'attività di linkage per la ricerca dei casi intervallo. Per lo screening cervicale è proseguita la registrazione dei referti istologici a livello regionale. Continua, inoltre, l'aggiornamento degli operatori di tutti i programmi di screening coinvolti nel progetto attraverso contatti capillari e incontri formativi.

Materiali e metodi

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 di screening (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 effettua la ricerca delle cartelle cliniche relative allo screening coloretale.

Collaboratori

Alfonso Frigerio, Marco Calcagno, Viviana Vergini, Pamela Giubilato, Antonio Ponti, Cristina Larato, Denise Casella, Adele Caprioglio, Mariano Tomatis, Aurora Di Leo, Guglielmo Ronco, Carlo Senore.

Risorse e finanziamento

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

Pubblicazioni

- Poster Convegno Nazionale GISMa (Bologna, 5-6 maggio 2010).
- Poster Convegno Nazionale GISMa (Palermo, 12-13 maggio 2011).
- Poster Convegno Nazionale GISMa (Salerno, 26-27 giugno 2014).
- Poster Convegno Nazionale GISCI (Firenze, 12-13 giugno 2014).
- 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.

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 Paola Armaroli

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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 ha previsto 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.

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 di 30.445 donne nel braccio d'intervento e 42.569 nel braccio di controllo.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Collaboratori interni: Antonio Ponti, Denise Casella, Viviana Vergini, Aurora Di Leo, Sabina Pitarella, Piera Vicari, Carlo Senore, Nereo Segnan, Livia Giordano, Luisella Milanese, Adriana Aiello, Franca Artuso, Francesca Garena.

Collaboratori esterni: Anna Sapino, Isabella Castellano, Vincenzo Marra, Loredana Correale, Lia Morra, Paolo Falco.

Risorse e finanziamento

Im3D Clinic, Regione Piemonte

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 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

L'obiettivo generale del progetto consiste nella costruzione, 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 ed Erzegovina).

Obiettivi specifici:

- 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;
- pianificazione di specifici progetti di collaborazione bilaterale con alcuni dei Paesi aderenti al progetto;
- attività di fundraising.

Nel 2020 le principali attività sviluppate sono state quelle di fundraising e di networking. Nell'ambito del fundraising, si è preso atto del positivo sviluppo della prima fase del progetto WORTH supportata da un finanziamento dell'Istitut du Cancer Francese (INCa) focalizzata primariamente sulle procedure di reclutamento della popolazione target allo screening cervicale, si è cercato di individuare possibili forme di finanziamento per proseguire con lo sviluppo del progetto.

E' stato individuato un bando europeo Horizon 2020 dal titolo "Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) - Prevention and/or early diagnosis of cancer" focalizzato sui paesi a basso e medio reddito. Con la collaborazione dei rappresentanti di Albania, Marocco e Giordania (che ha sostituito il Montenegro al momento non disponibile a partecipare) e di alcuni partner europei (Charité University Hospital - Consorcio Mar Parc de Salud Barcelona - Technische Universitat - Syreon Kutato Intezet Korlatolt Felelossegu - Gnucoop Società Cooperativa) è stato redatto un progetto dal titolo Pathways (preventive actions towards healthier women and Health systems) che non è però stato finanziato.

Per quanto riguarda l'attività di networking, sono proseguiti i contatti con le principali istituzioni internazionali coinvolte nel progetto, in particolare con Unione per il Mediterraneo e Organizzazione Mondiale della Sanità tramite l'organizzazione di teleconferenze periodiche di aggiornamento e programmazione. E' attualmente in via di pubblicazione un articolo che riassume i principali punti di lavoro sviluppati nel corso del workshop tenutosi a Marrakech nel giugno 2019.

Materiali e metodi

- Individuazione degli istituti e organismi nazionali e internazionali con cui stabilire forme di collaborazione come per esempio l'Istitut du Cancer di Parigi, l'Istituto Catalano di Oncologia, il WHO e l'Ospedale Charité di Berlino.
- Identificazione nei vari Paesi dell'area interessata dei referenti locali e verifica del loro riconoscimento istituzionale da parte delle autorità locali (Ministeri della Salute).
- Organizzazione di incontri periodici e di survey per 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://euomedcncr.cpo.it>).
- Organizzazione di attività di fundraising per consentire al progetto di mantenersi e di estendere le proprie attività. Tra queste la principale attività sviluppata è stata l'elaborazione di un progetto sviluppato in partenariato con tre Paesi partecipanti al network: Albania, Marocco e Montenegro. Il progetto denominato "WORTH – Women Right to Health" prevede in ognuno dei tre Paesi:
- l'esecuzione di un'analisi di contesto per valutare le caratteristiche economiche, sociali ed epidemiologiche;

- l'implementazione un progetto pilota per valutare l'efficacia e la sostenibilità di programmi di screening utilizzando come test primario di screening il HPV 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 la 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 Mediterraneo, verranno rinforzati i rapporti fra agenzie internazionali, istituti di ricerca in ambito oncologico, e le autorità nazionali.

Collaboratori

Marta Dotti, Lina Jaramillo, Gianluigi Ferrante, Roberta Castagno, Piera Vicari.

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 - Il Cairo;
- Institut National du Cancer - Paris;
- International Agency for Research on Cancer - Lione;
- Institut Català d'Oncologia - Barcellona;
- Ospedale universitario della Charité - Berlino.

Pubblicazioni

- Nasser S, Berek J, Ullrich A, Giordano L, Sehoul J. A report on the Marrakech International Women's Cancer Days: dialogs and implications. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 417-421.
- Giordano L, Bisanti L, Salamina G, et al. The EUROMED CANCER network: state-of-art of cancer screening programmes in non-EU Mediterranean countries. *Eur J Public Health*. 2016; 26: 83-9.

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 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

Nonostante la mammografia sia attualmente considerato l'esame di riferimento nello screening e in Piemonte è offerta alle donne 45-74enni, si sta al contempo 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.

Nel 2020 sono state identificate quattro direzioni per il piano di analisi:

- valutazione dell'impatto dei microRNA come fattori predittivi e prognostici per il tumore della mammella;
- valutazione dell'impatto dei microRNA nell'evoluzione del tumore della mammella;
- impatto eventi avversi, situazioni di stress sullo stile di vita e sull'insorgenza del cancro;
- "dietary and lifestyle" e "risk score" e cancro della mammella.

Tutte queste linee di analisi valuteranno sia degli outcomes settoriali sia degli outcomes "globali" in cui verrà presa in considerazione l'interazione tra i vari fattori di rischio.

Materiali e metodi

Lo studio condotto nell'ambito dello screening mammografico a Torino e Biella si articola in due fasi.

La prima in cui per una coorte di donne vengono raccolte, al momento dell'arruolamento, le caratteristiche che individuano gruppi di donne con un diverso livello di rischio. In particolare vengono raccolte informazioni sul rischio di tumore al seno (storia riproduttiva e familiarità), la densità mammaria, 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 anche dopo il termine dello studio tramite gli archivi del programma di screening.

Nella seconda fase, su un campione caso-controllo (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.

Collaboratori

Collaboratori interni: 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, Senore 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 e sviluppo 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 ≥ 6 mm, o almeno 1 lesione ≥ 10 mm.

Ulteriori obiettivi del progetto:

- 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 e metodi

La capsula (Given® Diagnostic System), che deve essere inghiottita dal paziente, dispone di due telecamere ciascuna con angolo di visione di 172° 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%.

Collaboratori

CPO Piemonte: Marco Pennazio, Arrigo Arrigoni, Tiziano Bonatti, Nereo Segnan.

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

Protocollo e stato di avanzamento sono reperibili sul sito EPICLIN.

I risultati preliminari sono stati presentati in occasione di seminari di lavoro di gruppi di studio europei su questa metodica endoscopica.

- Vuijk FER, Nieuwenburg SAV, Moen S, et al. Colon capsule endoscopy in colorectal cancer screening: a systematic review. *Endoscopy*. 2021 Jan 13. PMID: 33440442
- Pecere S, Senore C, Hassan C, et al. Accuracy of colon capsule for advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 406–414. e1. PMID: 31629719 (IF 6.890).

Tailored breast screening (TBS) in donne di 45-49 anni: uno studio randomizzato di popolazione e di non-inferiorità

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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 valuta 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.

Vengono 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.

Nel 2020 è continuato il regolare follow-up 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 a seno chiaro che l'anno precedente non avevano eseguito l'esame mammografico (regolare follow-up).

Materiali e metodi

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 ricevono una lettera d'invito ad hoc nella quale è descritto brevemente il razionale dello studio e il contenuto del consenso informato da firmare. Viene 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 tre anni. Sulla base delle valutazioni intermedie e a tre anni, lo studio continuerà per un totale di sei 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.

Collaboratori

Alfonso Frigerio, Luisella Milanese, 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.

Lo screening per il cancro nell'Unione Europea. Una survey del CPO Piemonte con l'International Agency for Research on Cancer

Responsabile del progetto Carlo Senore

Obiettivi e sviluppo 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).

Sono stati preparati i materiali relativi all'indagine (questionari strutturati compilabili su web per ciascuno dei tre screening, tabelle 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 per estendere il report in altri continenti.

E' stato assegnato al CPO un finanziamento da parte della IARC (Seed grant) per contribuire allo sviluppo del portale informatico Screen5.

Con il sostegno di ECL (European Cancer Leagues) il gruppo che ha curato la stesura del secondo report (IARC, CPO, Finnish Cancer Registry) ha coinvolto altri gruppi europei che in diversi ambiti svolgono attività di monitoraggio delle performance dello screening (Erasmus NC, coordinatore del progetto H2020 EUTOPIA, CHAIN - Centre for Global Health Inequalities Research) oltre al JRC di Ispra, nella definizione di una proposta di un piano di lavoro per la redazione di un terzo report sull'attività di screening in Europa e per la creazione di una infrastruttura che supporti un'attività routinaria di monitoraggio della qualità dei programmi di screening.

A maggio 2019 è stata avviata l'attività del portale CanScreen5 da parte di IARC. Membri del CPO Piemonte (Carlo Senore e Antonio Ponti) fanno parte dello steering committee e dell'advisory board del progetto.

E' in via di finalizzazione il protocollo del progetto per la realizzazione del III report screening nell'unione europea e di una rete per il monitoraggio sistematico e continuativo dell'attività dei programmi di screening.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Nereo Segnan, Antonio Ponti, Carlo Senore, Mariano Tomatis e il gruppo di progetto IARC.

Risorse e finanziamento

European Commission attraverso un contratto IARC 2015-2017.

Seed grant IARC 2018.

Pubblicazioni

- Vale DB, Anttila A, Ponti A, et al. Invitation strategies and coverage in the population-based cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer Prev* 2019; 28: 131-140.
- 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* 2018; 142: 44-56. Erratum in: *Int J Cancer* 2018; 143: E1. (IF 7.36)
- Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Author's reply to: Cancer screening policy in Hungary. *Int J Cancer* 2018; 143: 1005. (IF 7.36)
- Senore C, Basu P, Anttila A, et al. Performance of colorectal cancer screening in the European Union Member States: data from the second European screening report. *Gut* 2018 Dec 10. pii: gutjnl-2018-317293. (IF 17.016)
- Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer Screening in the European Union (2017). Report on implementation on cancer screening. 2017.

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 dei biomarcatori coinvolti nella cancerogenesi

Responsabile del progetto Carlo Senore
Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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-.

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.

Materiali e metodi

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.

Il reclutamento è stato completato: sono stati raccolti campioni fecali per 1505 soggetti FIT+ e 2944 soggetti FIT-. Due aliquote per ciascun soggetto con esito positivo al FIT e riscontro di lesione neoplastica (adenoma o CRC) alla colonscopia (casi - N=532), per 250 soggetti con esito positivo al FIT e colonscopia negativa, appaiati per sesso, età e stagione dell'esecuzione dell'esame, ad altrettanti casi, per 532 soggetti con esito negativo al FIT appaiati per sesso, età, e stagione di esecuzione dell'esame, a un caso, sono state inviate al laboratorio NCI a Bethesda, che svolgerà le analisi per la determinazione del profilo del microbioma. Sono state completate le interviste ai soggetti reclutati, invitati a rispondere ad un questionario (autocompilato su modulo online, o su carta, o in occasione di contatto telefonico): la rispondenza è pari al 40% per i soggetti con FIT negativo e al 65% per i soggetti con FIT positivo. Tutti i controlli selezionati tra i FIT negativi dovevano avere un questionario compilato.

L'attività di raccolta dei campioni continua al momento solo per i soggetti FIT-: per questi casi viene raccolto un secondo campione al momento dell'esecuzione del nuovo FIT nel round successivo a quello indice, con l'obiettivo di costituire una coorte prospettica: per questi soggetti saranno disponibili 2 determinazioni a distanza di 2 anni.

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, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino: Paola Armaroli, Cristina Bellisario, Fabrizio Cosso, Marco Silvani.

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, Firenze (ISPO): Francesca Carozzi.

Risorse e finanziamento

HuGeF-IIGM, 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 con il direttore del gruppo Epidemiologia Nutrizionale, per lo svolgimento di attività di sporto all'analisi dei questionari sullo stile di vita da parte 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 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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 rispetto alle popolazioni con un livello economico e culturale elevato.

Nel 2020 è continuata l'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. I risultati sono stati associati con i principali fattori socio-demografici disponibili dagli archivi di screening. Questa analisi ha permesso di scrivere un articolo di confronto degli esiti e altri indicatori diagnostici tra le donne italiane, le straniere residenti e le STP che afferiscono al programma di screening cervicale Prevenzione Serena.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Adele Caprioglio, Roberta Castagno, Gian Luigi Ferrante.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali dell'SSD Epidemiologia Screening.

Pubblicazioni

- Ferrante G, Castagno R, Rizzolo R, et al. Lo screening dei tumori della cervice uterina: confronto di indicatori di processo e diagnostici tra donne che accedono tramite le organizzazioni di volontariato e quelle che partecipano al programma organizzato a Torino / A comparison of diagnostic indicators of cervical cancer screening among women accessing through volunteer organisations and those via the organised programme in Turin (Piedmont Region, Northern Italy). *Epidemiol Infect* 2020; 44: 115-123. PMID: 33415954 (IF 1.071)
- 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* 121 (2017): 1072-1078.
- 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. GISCi migrant Working Group. 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.

EPOS II e III - Valutazione dell'efficacia di protocolli di sorveglianza post-polipectomia nel ridurre l'incidenza di cancro coloretale a 10 anni

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

Lo studio EPOS 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 test immunochimico fecale (FIT) nella sorveglianza.

Il protocollo dello studio è stato approvato dai Comitati Etici dei centri di Torino, Roma e Bologna. Il reclutamento, previsto su un periodo di 2 anni, è stato avviato a Roma e Torino, ma procede con estrema lentezza per problemi legati alla scarsa collaborazione dei servizi di endoscopia e per il fatto che solo tre centri in Italia hanno aderito al protocollo. Verrà valutata l'opportunità di sospendere lo studio e pianificare l'analisi di coorti retrospettive di soggetti inseriti in protocolli di sorveglianza.

Il reclutamento dello studio è stato sospeso negli altri centri italiani.

Si valuterà l'ipotesi di randomizzare i soggetti già inseriti in un percorso di sorveglianza, nell'ambito di iniziative mirate all'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse endoscopiche nella fase di recupero del ritardo accumulato nel periodo pandemico.

Materiali e metodi

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 ≥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 invitati 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 ≥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 ($p=0.005$). EPOS III, a sua volta, è uno studio osservazionale a un solo braccio.

Lo studio è gestito sull'applicativo web di gestione dei trial clinici EPICLIN (www.epiclin.it) gestito dal CPO Piemonte.

Collaboratori

Nereo Segnan, Marco Silvani, Fabio Saccona (CPO); Cesare Hassan (Roma), Luigi Ricciardiello (Bologna).

Risorse e finanziamento

Il progetto è finanziato tramite i 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: AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

I principali obiettivi del 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 all'informazione standard.

Nel 2020 il gruppo di lavoro ha lavorato alla stesura di un articolo scientifico sui risultati dello studio.

Materiali e metodi

- 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.

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. A dynamic web-based decision aid to improve informed choice in organised breast cancer screening. A pragmatic randomised trial in Italy. *Br J Cancer* 2020; 123: 714-721. PMID: 32546834 (IF 5.791)
- Presentazione al convegno finale dello studio "Scelta informata e screening mammografico. I risultati del progetto DonnaInformata-Mammografia. Sezione - Dal protocollo, allo strumento decisionale e ai risultati. Milano, 11 giugno 2019.
- 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

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo 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.

Il CPO coordina il Work Package "Communication and dissemination". In quest'ambito, oltre agli strumenti di comunicazione destinati alle donne eligibili e partecipanti, è stato realizzato il pacchetto comunicativo volto a informare sulla ripresa del trial dopo il periodo di sospensione dovuto alla pandemia da COVID-19.

Il reclutamento delle donne presso il Centro di Riferimento Regionale (CRR) per lo screening mammografico dell'ospedale San Giovanni Antica Sede di Torino è iniziato a dicembre 2020. La fase di reclutamento durerà circa due anni per arruolare poco meno di 5mila donne. Sono invitate le donne aderenti allo screening in occasione dell'esecuzione della mammografia programmata: a queste donne vengono consegnati un opuscolo illustrativo del progetto e un foglio per il consenso a essere contattate telefonicamente per l'invito allo studio. Le donne che manifestano interesse sono ricevute su appuntamento dagli sperimentatori per il reclutamento e la randomizzazione. Ad oggi sono state arruolate 122 donne, di cui 57 nel braccio sperimentale e 65 nel braccio di controllo.

Materiali e metodi

Campione: 85mila 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. Le partecipanti saranno randomizzate in due bracci:

- 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 ≤ <1,67% a 5 anni): mammografia ogni 2 anni + ecografia ogni 2 anni in caso di seno denso;
- ad alto rischio (1,67% ≤ <6% a 5 anni): mammografia ogni anno + ecografia ogni anno in caso di seno denso;
- a rischio molto alto (≥6% a 5 anni): mammografia e risonanza magnetica ogni anno.

Il CRR dell'ospedale San Giovanni Antica Sede di Torino parteciperà come centro di trial con 5mila donne.

Collaboratori

Franca Artuso, Elisa Camussi, Roberta Castagno, Francesca Di Stefano, Marta Dotti, Gianluigi Ferrante, Alfonso Frigerio, Francesca Garena, Luisella Milanese, Andrea Ortale.

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 e sviluppo 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 dei 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.

Sono state preparate le schede raccolta dati (epidemiologici e di attività dei programmi di screening) con i manuali d'uso per i tre screening ed è stato predisposto il modulo di raccolta dati e il tool online di visualizzazione confronto dei dati di attività (visualizzazione per stato e regione; confronto con i dati dello screening report). I risultati preliminari della survey sono stati presentati e discussi al workshop di Malmoe e nel workshop di Torino. Il monitoring tool è disponibile all'indirizzo <http://eutopia.cpo.it>.

Si è tenuto a Torino il III workshop del progetto, focalizzato sull'analisi della barriere all'implementazione dello screening.

E' in preparazione un lavoro di presentazione, che sarà pubblicato, dei risultati dell'analisi delle barriere e del ruolo dei principali portatori di interesse finalizzata alla definizione di una roadmap per il miglioramento della qualità e della copertura dei programmi di screening mammografico nelle regioni del sud (temi discussi nel IV workshop del progetto tenutosi a Bruxelles a gennaio 2020).

Materiali e metodi

Il CPO, oltre a collaborare con gli altri work package (WP), è responsabile del WP3 - 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).

Collaboratori

Antonio Ponti, Guglielmo Ronco, Mariano Tomatis, Nereo Segnan, Emilia Riggi.

Risorse e finanziamento

Fondi H2020.

Pubblicazioni

- Priaulx J, Turnbull E, Heijnsdijk E, et al. The influence of health systems on breast, cervical and colorectal cancer screening: an overview of systematic reviews using health systems and implementation research frameworks. *J Health Serv Res Policy* 2020; 25: 49–58. PMID: 31284772 (IF 1.780)
- Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 207–223. PMID: 31980322 (IF 7.275)
- Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 224-235. PMID: 31932176 (IF 7.275)
- Heijnsdijk EAM, Csanádi M, Gini A, et al. All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials: A review and modeling study. *Cancer Med* 2019; 8: 6127-6138.
- Csanádi M, de Kok IM, Heijnsdijk EA, et al. Key indicators of organized cancer screening programs: Results from a Delphi study. *J Med Screen* 2019; 26: 120-126.
- Turnbull E, Priaulx J, van Ravesteyn NT, Heinävaara S, Siljander I, Senore C, Segnan N, Vokó Z, Hagymásy J, Jarm K, Veerus P, de Koning HJ, McKee M. A health systems approach to identifying barriers to breast cancer screening programmes. *Methodology and application in six European countries. Health Policy* 2018; 122: 1198-1205.
- Turnbull E, Priaulx J, de Kok IMCM, et al. Results of a health systems approach to identify barriers to population-based cervical and colorectal cancer screening programmes in six European countries. *Health Policy* 2018; 122: 1206-1211.

Marker biologici per la gestione delle donne HPV positive

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

Nell'ambito dello studio randomizzato multicentrico 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 un disegno caso-controllo nested.

Un altro studio multicentrico (NTCC2) prevede che nei progetti pilota di screening a tutte le donne HPV positive insieme alla citologia siano eseguiti il test per la ricerca di mRNA degli oncogeni virali E6 ed E7 e l'immunoistochimica combinata per p16 e Ki67.

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 nelle banche biologiche di NTCC e NTCC2 sono studiate: (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.

Collaboratori

Guglielmo Ronco, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Raffaella Rizzolo, Cristina Larato.

Risorse e finanziamento

Finanziamenti: Ministero della salute, AIRC, UE (FP7).

Pubblicazioni

- Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 292-300. PMID: 32745170
- Benevolo M, Mancuso P, Allia E, et al. Determinants of p16/Ki-67 adequacy and positivity in HPV-positive women from a screening population. *Cancer Cytopathol* 2020 Nov 3. PMID: 33142029
- Cuzick J, Adcock R, Carozzi F, et al. Combined use of cytology, p16 immunostaining and genotyping for triage of women positive for high-risk human papillomavirus at primary screening. *Int J Cancer* 2020; 147: 1864-1873. PMID: 32170961 (IF 5.145)
- 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; 143: 333-342.
- 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; 143: 735-745.

Analisi pooled dei dati dei trial randomizzati europei e sviluppo di un modello matematico per le neoplasie cervicali

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Obiettivi e sviluppo del progetto

Individuare le politiche ottimali di applicazione dello screening con HPV.

Sui dati pooled dei trial europei, nel 2016/17 si sono condotte analisi sull'incidenza cumulativa di cancro 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.

Materiali e metodi

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.

Proseguire l'aggiornamento del database in termini di follow-up di lungo periodo, nel contesto del progetto RISCC (vedi scheda 3059).

Collaboratori

Guglielmo Ronco, Fulvio Lazzarato, Raffaella Rizzolo, Sara Tunesi.

Risorse e finanziamento

Finanziamento dall'Unione Europea (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.
- 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 Paola Armaroli

Obiettivi e sviluppo 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 round di screening.

Materiali e metodi

Trial randomizzato HPV con meno di 30 anni. Eligibili 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.

Screening HPV su coorti vaccinate. Le donne delle prime coorti di nascita vaccinate a 16 anni di età, dopo consenso informato, vengono screenate con test HPV con medesimo protocollo delle donne assegnate al braccio sperimentale del trial HPV giovani. 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.

Questo porterà a costruire un sistema di valutazione e monitoraggio che permetta l'integrazione di programmi di prevenzione primaria (vaccini) con quelli di prevenzione secondaria (screening) come previsto dalla Consensus Conference e di definire qual è il miglior test di screening (test HPV o Pap test) e il miglior intervallo fra test, per le ragazze vaccinate contro l'HPV e per quelle non vaccinate.

Collaboratori

Guglielmo Ronco, Raffaella Rizzolo, Anna Gillio Tos, Laura De Marco, Nicolina Leo, Laura Massari, Cristina Larato.

Risorse e finanziamento

Ministero della Salute Ricerca Finalizzata (AOU Città della Salute e della Scienza di Torino).

Ministero della Salute, Fondi progetti CCM (a ISPRO FI).

UE (FP7).

Pubblicazioni

- Ronco G, Rizzolo R, De Marco L, et al. IMPACT OF VACCINATION ON CIRCULATION OF HIGH-RISK HPV GENOTYPES IN THE TURIN POPULATION abstract accettato come presentazione orale EUROGIN VIRTUAL 2021 - International Multidisciplinary HPV Virtual Congress.
- Carozzi F, Ronco G, Visioli C, et al. Screening and vaccination: Results from Italian Study evaluating best strategies how to screen vaccinated women abstract accettato come presentazione orale EUROGIN VIRTUAL 2021 - International Multidisciplinary HPV Virtual Congress.
- Armaroli P, Rizzolo R, Gillio-tos A, et al. HPV BASED SCREENING STRATEGY IN YOUNGER WOMEN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL abstract accettato come presentazione orale EUROGIN VIRTUAL 2021 - International Multidisciplinary HPV Virtual Congress.
- Relazione finale (risultati al baseline) dello studio Screening HPV su coorti vaccinate al Ministero della Salute.
- Relazione finale (risultati al baseline) del trial randomizzato HPV con meno di 30 anni al Ministero della Salute.
- 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 carcinoma invasivo

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Obiettivi e sviluppo 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 carcinoma invasivo e di proteggere dal rischio di tumore invasivo.

Materiali e metodi

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 cancro invasivo:

- a partire dalla prima colposcopia (inclusa) in donne che hanno avuto la prima colposcopia senza biopsia o 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).

Collaboratori

Guglielmo Ronco, Mario Preti, Giovanni Maina, Raffaella Rizzolo, Stefano Rosso.

Risorse e finanziamento

CPO Piemonte.

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 Paola Armaroli

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

Studio nested entro il progetto pilota e 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.

Collaboratori

Guglielmo Ronco, Mario Preti, Raffaella Rizzolo, Cristina Larato.

Risorse e finanziamento

CPO Piemonte.

Pubblicazioni

In fase di stesura.

Programma di formazione teorico-pratica per i professionisti nella sanità della Regione Piemonte. Anno 2020-2021

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo primario di questo programma di formazione è il coordinamento e l'organizzazione del percorso formativo teorico e pratico prevalentemente rivolto agli operatori inseriti nei programmi di screening mammografico, citologico e/o coloretale nell'ambito della Regione Piemonte, ma, più in generale, anche ad altri professionisti della Sanità piemontese.

In considerazione dell'emergenza pandemica da COVID-19, l'attività formativa del 2020 è risultata notevolmente ridotta rispetto agli anni precedenti. Sono stati formati un totale di 88 operatori dello screening cervicale, 81 dello screening mammografico e 26 dello screening coloretale. Sono state privilegiate la formazione online e la formazione sul campo laddove possibile.

La programmazione per il 2021 ricalcherà quella del 2020 con i medesimi format di aggiornamento e re-training più eventuali aggiornamenti in itinere. A partire dal mese di febbraio 2021 sono già previste e programmate alcune edizioni dei corsi pratici per ginecologi e ostetriche inseriti nel Programma regionale di screening "Prevenzione Serena".

Materiali e metodi

Il CPO Piemonte, provider sulla piattaforma dell'Educazione Continua in Medicina (ECM) della Regione Piemonte, ha sviluppato tale programmazione attraverso l'organizzazione, l'accreditamento e la gestione di eventi formativi ad hoc.

I percorsi formativi per lo screening prevedono corsi di base, specialistici e pratici. La partecipazione ai primi è propedeutica a tutti per avere un inquadramento teorico sui principi e sull'organizzazione dello screening, mentre i corsi specialistici e pratici sono mirati a fornire specifiche competenze professionali e strumenti per il controllo di qualità.

Nell'ambito di questa attività formativa vengono allestiti anche workshop giornalieri monotematici di aggiornamento, che consentono un approfondimento e una discussione tra gli operatori degli screening oncologici.

I temi sono scelti, su indicazione dei partecipanti ai corsi precedenti, per approfondire alcune problematiche di maggior interesse e fornire un aggiornamento continuo su tematiche nuove.

Nell'ambito di questa programmazione formativa, il CPO è stato anche di supporto all'accreditamento ECM per alcuni eventi formativi inerenti a progetti specifici di Formazione Interattiva Multidisciplinare (FIM) ed extra screening.

Collaboratori

Matilde Ceresa, Francesca Garena, Paola Armaroli, Alfonso Frigerio, Maria Piera Mano, Nereo Segnan, Antonio Ponti, Guglielmo Ronco, Carlo Senore, Ettore Mancini, Simona Feira, Simona Chiantore.

Risorse e finanziamento

Il finanziamento per l'attività formativa prevista per l'anno 2021 è erogato dalla Regione Piemonte.

Pubblicazioni

Attese al termine del progetto.

Studio MISS - Qual è il miglior intervallo di screening per il tumore del seno per le donne tra 45-49 anni e tra 70-74 anni?

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST IRCCS.

Obiettivi e sviluppo del progetto

MISS è uno studio italiano multicentrico che ha l'obiettivo di determinare quale sia il migliore intervallo di screening per le donne di 45-49 anni e per le donne di 70-74 anni. Il rationale dello studio parte dalla considerazione che, secondo le linee guida europee del 2006, l'età bersaglio dello screening mammografico è 50-69 anni. Per le donne di 40-49 anni l'efficacia è minore e meno certa. Per quelle di 70 anni compiuti, la preoccupazione più importante è quella della sovradiagnosi.

Recentemente, sono state pubblicate le nuove linee guida europee, sviluppate nel quadro della European Commission Initiative on Breast Cancer. Sia pure con prudenza, esse raccomandano lo screening sia per le donne di 45-49 anni sia per quelle di 70-74 anni con un intervallo di 2 o 3 anni nel primo caso e di 3 anni nel secondo. La qualità delle evidenze su cui queste raccomandazioni si basano è definita molto bassa: in particolare, per le donne di 45-49 anni, le nuove linee guida europee indicano la necessità di uno sforzo di ricerca, basato su studi comparativi, sull'efficacia di diversi intervalli di screening.

È quindi stato disegnato questo progetto di ricerca che comprende:

- uno studio randomizzato controllato, prospettico, per determinare l'intervallo di screening ottimale per le donne di 45-49 anni, con e senza elevata densità mammografica;
- uno studio osservazionale retrospettivo, con lo stesso scopo, sulle donne di 70-74 anni;
- una ricerca qualitativa volta a capire come un'eventuale allungamento dell'intervallo tra i test di screening possa essere percepito e identificare i modi migliori per comunicare questi cambiamenti alla popolazione, soprattutto quando il nuovo intervento è meno frequente di quello già in atto.

Il CPO coordina la ricerca qualitativa. È stata effettuata una revisione (non sistematica) della letteratura riguardante la comunicazione nel campo della prevenzione secondaria del tumore della mammella, in particolar modo per quanto riguarda la comunicazione rispetto a concetti chiave come la sovra-diagnosi e la deintensificazione delle attività di screening. Sulla base di tali informazioni è stato sviluppato il materiale informativo del progetto, discusso tra gli operatori attraverso un focus group online e che sarà finalizzato attraverso un pre-test con le donne invitate allo screening mammografico.

L'inizio del reclutamento per il trial è previsto per fine 2021 anche se l'attuale situazione pandemica rende difficile stabilire delle previsioni certe.

Materiali e metodi

Il trial sarà condotto su un campione di 60mila donne invitate dai programmi di screening mammografico, reclutate nel corso di 3 anni in Emilia-Romagna, Piemonte e Toscana e seguite poi per 6 anni.

A tutte le donne di 45-46 anni che ricevono l'invito per lo screening, verrà proposto di partecipare a questo studio e verranno fornite loro tutte le informazioni necessarie da personale appositamente formato.

Se accetteranno di partecipare, le donne verranno randomizzate 1:1:1 a uno dei seguenti bracci:

- screening con intervallo annuale (standard);
- screening con intervallo biennale;
- screening con intervallo annuale o biennale a seconda della densità del seno.

Tutte le donne verranno poi seguite in follow-up per 5/6 anni, fino a quando effettueranno il primo controllo mammografico dopo i 50 anni.

La procedura prevista per lo screening è la tomosintesi, associate a mammografia sintetica 2D che permette di vedere contemporaneamente immagini a due e a tre dimensioni e rendere più facile l'individuazione di alcuni tipi di lesioni difficilmente visibili alla sola mammografia digitale 2D.

Per quanto riguarda lo studio osservazionale retrospettivo (che coinvolgerà circa 200mila donne), verranno raccolti i

dati dei centri di prevenzione e dei registri tumori, relativi alle donne con età compresa tra 70 e 74 anni e che abbiano effettuato lo screening con intervallo maggiore o minore di 30 mesi.

La ricerca qualitativa, invece, sarà condotta attraverso l'organizzazione di focus group e interviste semi-strutturate on-line con donne invitate allo screening e professionisti della salute che operano nelle unità di screening.

Il progetto ha durata triennale (2020-2022).

Collaboratori

Franca Artuso, Roberta Castagno, Francesca Di Stefano, Marta Dotti, Gianluigi Ferrante, Alfonso Frigerio, Francesca Garena.

Risorse e finanziamento

Ministero della Salute - Bando Ricerca Finalizzata.

Pubblicazioni

Previste nel corso e alla fine del progetto.

Screening stratificato sul rischio per il tumore del collo dell'utero

Responsabile del progetto Paola Armaroli

Coordinamento STICHTING VUMC, Netherlands

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

Obiettivo principale del progetto è quello sviluppare e valutare programmi di screening basati sul rischio per il cancro cervicale e fornire strumenti di implementazione open source.

Ulteriori obiettivi:

- sviluppare profili di rischio per donne non vaccinate in base alla loro storia di screening;
- sviluppare profili di rischio di cancro cervicale in coorti di nascita vaccinate contro l'HPV in contesti con vaccinazione e copertura di screening variabili;
- sviluppare profili di rischio per il cancro cervicale in relazione ad altri fattori e sviluppare profili di rischio per danni correlati allo screening;
- sviluppare algoritmi di screening basati sul rischio efficaci e costo-efficaci basati sulla storia di screening, sullo stato vaccinale (sia a livello individuale che a livello di popolazione) e su fattori di rischio derivati dal paziente.
- sviluppare applicazioni open source di e-health e m-health per supportare l'implementazione di screening basati sul rischio in programmi real life.

Materiali e metodi

Partecipano al progetto 11 partner europei. La SSD Epidemiologia Screening dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino contribuirà nello specifico:

- all'obiettivo 1: profili di rischio di cancro e di lesioni precancerose verranno sviluppati sulla base dei risultati di più round di screening consecutivi, analizzando i dati congiunti dei trial su test HPV condotti nei Paesi Bassi (POBASCAM 44.000 donne), in Italia (studio NTCC, 94.000 donne), Svezia (studio Swedescreen, 12.500 donne), per un totale di circa 150,000 donne e > 300 CIN₃ e casi di cancro. Questo database verrà aggiornato al 2019 permettendo di raggiungere un follow-up totale fino a 20 anni.
- e all'obiettivo 2: attraverso il linkage tra i dati dei registri di screening con lo stato di vaccinazione (Italia, Svezia, Paesi Bassi, e Slovenia). Questi dati forniscono informazioni sugli effetti diretti della vaccinazione sui vaccinati e sugli effetti indiretti sui non vaccinati.

Dai risultati di questi studi è possibile sviluppare profili precisi specifici per età per il rischio CIN₃ e danni correlati allo screening in base allo stato della vaccinazione individuale o alla copertura della vaccinazione.

Il progetto è iniziato nel gennaio 2020, per una durata di 60 mesi.

Collaboratori

Livia Giordano, Raffaella Rizzolo, Guglielmo Ronco, Cristina Larato, Laura Massari, Nicolina Leo, Andrea Ortale, Laura De Marco, Luigia Macrì.

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.

Progetto pilota di un programma di screening per il tumore polmonare integrato con la cessazione del fumo: percorsi, selezione dei soggetti e protocolli diagnostici, in vista di una valutazione HTA

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento ISPRO - Marco Zappa

Obiettivi e sviluppo del progetto

Gli obiettivi del progetto sono i seguenti:

- definizione dei criteri di accesso allo screening per soggetti a rischio e modalità di identificazione della popolazione target; modelli di reclutamento e quantificazione del rischio;
- modalità di integrazione del percorso di reclutamento dello screening con le offerte di prevenzione primaria presente sul territorio;
- definizione dei criteri di qualità tecnico professionale e organizzativa delle strutture che potranno erogare lo screening; percorso e qualità dei protocolli diagnostici;
- validazione di un modello di doppia lettura con seconda lettura a distanza e impiego di software volumetrici;
- sistema informativo, gestione immagini, qualità e performance dell'imaging;
- biomarcatori: raccolta e stoccaggio dei campioni (biopsia liquida/escreato);
- analisi organizzativa, costi e budget impact.

Ad oggi sono stati attivati 3 gruppi di lavoro (epidemiologia/organizzazione; radiologia; banca biologica). E' in fase di definizione il protocollo da sottoporre al Comitato Etico. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico del centro coordinatore (ISPRO) a inizio 2021.

Sono stati predisposti i materiali informativi per i pazienti ed è stato definito il questionario di arruolamento. E' in fase di definizione il protocollo di arruolamento, che a Torino prevede il coinvolgimento dei medici di medicina generale e dei centri anti-fumo.

L'avvio del reclutamento è stato posticipato a settembre 2021.

Materiali e metodi

I centri che collaborano con il progetto definiranno un percorso di screening integrato con la prevenzione primaria e arruoleranno, dalla popolazione residente a rischio, complessivamente almeno 600 soggetti a cui verranno offerti due test LCDT di screening (al tempo T_0 e dopo un anno) e i relativi approfondimenti e follow up. In particolare, verrà implementato il sistema volumetrico per la gestione dei noduli e si procederà alla definizione del follow-up per i noduli indeterminati. Lo screening dei soggetti arruolati dopo la fine dell'esperienza pilota sarà a carico delle rispettive Regioni dei centri che hanno arruolato i soggetti. In due Regioni (Toscana e Piemonte) l'arruolamento avverrà prevalentemente su base di popolazione; in Regione Lombardia verranno testati anche altre modalità di arruolamento, ferma restando la residenza (ad es. dai pazienti con COPD delle UO Pneumologiche o comunque valutati a rischio).

A tutti i soggetti arruolati (quale che sia la modalità di arruolamento) verrà proposto attivamente un counseling presso il centro antifumo.

Recenti evidenze dimostrano che il programma di screening con TAC dovrà essere multimodale, integrando l'offerta con le conoscenze sui biomarcatori che già sono state prodotte negli studi condotti finora (Carozzi, F. et al, 2017; Pastorino, U. et al, 2019).

Il progetto valuterà il modello organizzativo che prevede il campionamento di materiale biologico e il suo stoccaggio in banche biologiche. Ai soggetti arruolati nei centri toscani verrà proposta la raccolta di materiale biologico con biopsia liquida e raccolta di escreato da stoccare in banca biologica centralizzata Regionale. Questa possibilità verrà offerta anche ai centri localizzati fuori Toscana (Torino e Milano). L'obiettivo di questa raccolta è di valutare, in studi finanziati dalle stesse regioni partecipanti, un approccio integrato LDCT e marcatori di diagnosi precoce nell'ottica di ottimizzare gli intervalli di screening e anche per analisi di farmaco genomica sui casi positivi per personalizzazione della terapia.

Si formeranno gruppi di lavoro fra professionisti delle diverse discipline, con la partecipazione di esperti provenienti anche da altri centri, rappresentanti dei pazienti/cittadini e stakeholders che produrranno protocolli operativi di comportamento sulla base delle migliori evidenze di letteratura.

La durata del progetto è di 2 anni.

Collaboratori

CPO Piemonte: Livia Giordano, Cristiano Piccinelli, Gianluigi Ferrante.

Oscar Bertetto, Paolo Fonio, Silvia Novello, Andrea Veltri, Marco Araldi.

Risorse e finanziamento

Progetto CCM - Azione centrale - 2019.

Pubblicazioni

Previste nel corso e alla fine del progetto.

Utilizzo di panel di biomarcatori per la predizione del rischio di adenomi avanzati o cancro del colon-retto in soggetti aderenti a un programma di screening

Responsabile del progetto Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il progetto ha l'obiettivo di:

- valutare, in una popolazione a rischio intermedio aderente a un programma di screening, il valore predittivo di profili dei miRNA e del microbioma, in combinazione con fattori di rischio associati allo stile di vita, per cancro coloretale o adenomi avanzati;
- valutare l'impatto di un protocollo di screening (intervallo di screening e criteri di invio in colonscopia) modulato sul livello di rischio definito sulla base dell'informazione ricavabile dalle determinazioni del livello di emoglobina fecale nei test eseguiti dal soggetto aderente nei round precedenti.

Il progetto è stato approvato dal comitato etico dell'AOU Città della Salute e della Scienza / ASO Mauriziano/ ASL Città di Torino ed è stato sottoposto all'approvazione del comitato etico dell'ASL Biella.

Sono stati predisposti i materiali informativi per i soggetti da arruolare e i moduli per il consenso informato.

L'avvio del reclutamento è stato posticipato, in considerazione della consistente riduzione di attività e del calo di adesione associati all'emergenza COVID. L'AIRC ha approvato un prolungamento di un anno del progetto a costo zero.

Il reclutamento nello studio verrà esteso anche ai soggetti con appuntamento in scadenza nei prossimi due anni con livelli di emoglobina fecale al di sotto del livello soglia misurato dallo strumento in occasione degli ultimi due esami. Questi soggetti verranno randomizzati ad intervallo triennale o biennale, con l'obiettivo di favorire un recupero più rapido del ritardo accumulato nel 2020, posticipando l'esame per una quota dei soggetti a basso rischio.

Materiali e metodi

Trial controllato e randomizzato.

Esiti valutati: positività, VPP per cancro e adenomi avanzati, tasso di cancri intervallo, distribuzione dello stadio alla diagnosi dei tumori SD e intervallo.

Soggetti con livelli cumulativi di emoglobina fecale ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$ feci verranno randomizzati a: 1) colonscopia immediata; 2) FIT a 1 anno; 3) FIT a due anni.

Soggetti con emoglobina fecale non rilevabile negli ultimi due esami verranno randomizzati a: 1) screening con intervallo biennale; 2) screening con intervallo triennale.

Soggetti con valori di emoglobina fecale intermedi seguiranno il normale protocollo di screening (FIT biennale).

L'accuratezza diagnostica e il valore predittivo dei biomarcatori di interesse (miRNA e microbioma) verrà valutato utilizzando un disegno di studio caso-controllo innestato nella coorte dei soggetti arruolati nello screening (casi: soggetti con cancro o adenoma avanzato; controlli soggetti con FIT negativo ed emoglobina fecale non rilevabile, con colonscopia negativa). Il gruppo di controllo sarà costituito da un campione di soggetti con FIT negativo ed emoglobina fecale non rilevabile negli ultimi due esami, sottoposti a colonscopia per escludere possibili falsi negativi.

L'adozione di un protocollo di screening modulato in base al rischio individuale può garantire un miglior rapporto costi-benefici dell'intervento e permette un utilizzo più efficiente delle limitate risorse endoscopiche disponibili.

La durata prevista del progetto è 5 anni.

Collaboratori

Paola Armaroli, Gianluigi Ferrante, Cristiano Piccinelli, Marta Dotti, Francesca Distefano (CPO); Alessio Naccarati, Barbara Pardini (IIGM); Giovanna Chiorino (Fondazione Tempia Biella).

Risorse e finanziamento

Finanziamento AIRC IG 2019.

Pubblicazioni

Previste nel corso e alla fine del progetto.

La tomosintesi come test primario di screening: un trial randomizzato controllato multicentrico

Responsabile del progetto Livia Giordano

Coordinamento Arcispedale - Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia - Reggio Emilia

Per Torino: AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, SSD Epidemiologia Screening

Obiettivi e sviluppo del progetto

La Digital Breast Tomosynthesis (DBT) ha dimostrato di essere uno strumento promettente per lo screening del cancro del seno. Il progetto persegue i seguenti obiettivi:

- confrontare l'efficacia dello screening del cancro del seno effettuato con la DBT rispetto a quello effettuato con la mammografia digitale (DM) nel ridurre i cancri d'intervallo e l'incidenza di cancri avanzati. Il trial misurerà il possibile eccesso di incidenza dopo due round;
- misurare la performance, il consumo di risorse e l'impatto sull'organizzazione dello screening con DBT attraverso la modellizzazione informata dai risultati del trial;
- confrontare le caratteristiche patologiche e biologiche dei cancri nei due bracci per verificare se le due popolazioni di cancri differiscono per fattori prognostici.

Un trial randomizzato controllato - DBT MAMmography screening ITAlIAn (MAITA) - sarà condotto in 10 centri di 5 differenti regioni (Piemonte, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna, Veneto). La popolazione target sarà formata da donne di età compresa fra i 45 e i 70 anni.

- Verranno confrontati il tasso di identificazione di carcinomi e il tasso di richiamo della DBT e della DM.
- Verranno confrontate le caratteristiche patologiche e biologiche dei cancri diagnosticati nei due bracci, per stimare il possibile impatto sulla prognosi. L'eccesso di sovra-diagnosi eventualmente indotto dalla DBT rispetto allo screening con DM verrà stimato attraverso il confronto dell'incidenza cumulativa dopo due o più round di screening successivi.
- I risultati saranno stratificati per rischio di cancro al seno e per densità mammografica del seno.
- Infine, saranno valutate le risorse economiche, umane e tecnologiche necessarie per introdurre la DBT nei programmi organizzati di screening con invito attivo di tutta la popolazione target.

Materiali e metodi

- Randomizzazione delle donne alla metodica sperimentale, DBT+2D o alla metodica convenzionale DM. Entrambe le metodiche saranno in doppia lettura con arbitrato dei casi discordanti. Le donne saranno poi reinvitate ai successivi round di screening per effettuare la DM in entrambi i bracci. Il follow-up sarà di almeno 4,5 anni per permettere di rilevare i cancri screen-detected nei due round successivi per le donne di più di 50 anni (dove il round è biennale), comprese le donne che possono aver maturato un ritardo negli inviti.
- Costituzione della banca immagini: le mammografie digitali, le DBT e le 2D sintetiche utilizzate per il trial verranno raccolte in una banca dati virtuale, custodita localmente in ogni centro e saranno disponibili in formato "for presentation" e, dove possibile, "for processing" per valutazioni retrospettive di sistemi di analisi dell'immagine funzionali allo screening mammografico.
- Preparazione di un questionario che verrà somministrato ai coordinatori dei programmi di screening dei centri coinvolti nello studio per identificare le barriere e i punti critici che si sono rilevati durante lo studio per l'analisi dell'impatto organizzativo (modello per l'Health Technology Assessment delle tecnologie di screening sviluppato dalla collaborazione europea EUNetHTAI).
- Analisi di costo efficacia e di impatto sul budget saranno condotte utilizzando un modello matematico che simula la storia naturale della malattia e l'effetto della diagnosi precoce, costruito con parametri stimati dalla letteratura e dei risultati del presente studio. Le valutazioni dei costi saranno condotte tramite il metodo dell'activity-based costing (ABC) analysis.
- Creazione di un database centralizzato che raccoglierà le caratteristiche dei cancri individuati dallo screening (quando possibile anche dei cancri intervallo) e in particolare: presenza di una componente in situ nei cancri invasivi, tipo istologico, grading, dimensioni, stato linfonodale, invasione dei vasi; la classificazione molecolare

(luminale, HER2, tripli negativi) verrà surrogata usando la caratterizzazione dei recettori ormonali, e lo stato di espressione di HER2 e Ki67 (Coates 2015).

- Costituzione della banca biologica: una banca dati centralizzata ospiterà una raccolta dei vetrini virtuali. Verrà costituita una biobanca di campioni di tessuto che permetta analisi future di altri fattori prognostici per le pazienti con cancro del seno.
- Analisi esplorative per informare la modellizzazione dell'impatto sulla prognosi sulla base delle differenti caratteristiche delle lesioni diagnosticate nei due bracci, screen-detected al round di prevalenza, cancri intervallo e screen-detected ai round successivi.

Collaboratori

Collaboratori interni: Francesca Di Stefano, Roberta Castagno, Elisa Camussi, Paola Armaroli, Antonio Ponti, Denise Casella, Viviana Vergini, Aurora Di Leo, Sabina Pitarella, Piera Vicari, Carlo Senore, Nereo Segnan, Luisella Milanese, Adriana Aiello, Franca Artuso, Francesca Garena.

Collaboratori esterni: Anna Sapino, Isabella Castellano, Vincenzo Marra, Loredana Correale, Lia Morra, Paolo Falco.

Risorse e finanziamento

Bando progetti di ricerca giovani ricercatori-Ricerca finalizzata 2016.

Pubblicazioni

Report intermedi e finali di progetto.

Articoli scientifici sui risultati del progetto.

Applicazione delle linee guida europee sullo screening coloretale nei programmi di screening in Italia, Romania e Slovacchia

Responsabili del progetto Marco Zappa, Carlo Senore

Coordinamento ISPRO - CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo del progetto

Il progetto ha la finalità di supportare i referenti dei programmi di screening in Slovacchia e Romania nella definizione di protocolli per la realizzazione di progetti pilota di screening dei tumori coloretali in vista dell'attivazione di un programma nazionale. Gli interventi previsti sono di tipo formativo, organizzati in forma di seminari e corsi di retraining per professionisti coinvolti nell'erogazione delle prestazioni di screening, e di consulenza per l'analisi organizzativa, la realizzazione del sistema informativo di supporto al programma, la definizione di un piano di monitoraggio.

In Italia, le azioni sono focalizzate alla promozione della collaborazione interdisciplinare tra endoscopisti e anatomopatologi nella fase diagnostico-terapeutica del percorso di screening, all'analisi delle barriere all'attuazione di programmi regionali e all'individuazione di possibili interventi correttivi sulla base delle evidenze disponibili, utilizzando il modello Precede-Proceed e attraverso l'attuazione di studi di valutazione dell'impatto sulla partecipazione di diverse modalità di invito.

Le attività previste dal progetto sono state parzialmente rimodulate a causa dell'emergenza Covid-19. In particolare, non sono stati effettuati i soggiorni di studio in Italia dei referenti slovacchi e rumeni, sostituiti con la serie dei seminari di confronto con i referenti dei programmi europei. È stata posticipata di sei mesi la scadenza del progetto.

Materiali e metodi

Attività di capacity building e supporto alla progettazione di un piano per la realizzazione di un programma nazionale di screening in Slovacchia e Romania, attraverso corsi rivolti agli operatori di screening.

Interventi di retraining per endoscopisti e patologi in Italia, Romania e Slovacchia.

Programma di formazione per referenti dei programmi di screening in Sicilia.

Workshop: 1) Comunicazione nei programmi di screening, 2) Normativa europea sulla privacy e registri di screening.

Seminari di discussione con referenti di programmi europei (Slovenia, Inghilterra, Olanda, Italia) su: modalità di invito e strategie di promozione della partecipazione; promozione dell'adesione al II livello; monitoraggio e promozione della qualità.

Conduzione di uno studio sperimentale di valutazione di impatto di interventi basati sui principi dell'economia comportamentale sulla partecipazione allo screening in Lazio, Toscana e Piemonte.

Collaboratori

CPO Piemonte: Antonio Ponti, Livia Giordano.

ISPRO: Marco DeLauri, Elisa Betti, Paola Mantellini.

Risorse e finanziamento

EU Structural Reform Support Service (SRSS).

Pubblicazioni

Previste nel corso e alla fine del progetto.

Incidenza dei tumori nella popolazione piemontese

Responsabile del progetto Stefano Rosso

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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, garantendo la fonte di dati che costituisce la base per ogni altro progetto del RTP.

Il principale obiettivo, fino agli anni passati, era l'estensione della registrazione dei tumori, tradizionalmente svolta per il comune di Torino e per la provincia di Biella, all'intera Regione. Questo importante risultato, maturato attraverso fasi successive, è ora stato raggiunto e attualmente si punta al suo progressivo consolidamento.

Nel 2021 si sta completando la registrazione dell'incidenza nel territorio della Provincia di Torino per il quinquennio 2013-2017.

Materiali e metodi

La registrazione dei tumori si basa sulla raccolta sistematica ed esaustiva di dati provenienti da molteplici fonti che originano dai sistemi informativi esistenti: dimessi nella Regione e fuori Regione (SDO), 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 all'Area Metropolitana di Torino, per quanto riguarda il quinquennio 2008-2012, e alla Regione per il biennio 2013-2014 sono pubblicati sul sito web del CPO Piemonte, nella sezione Dati - Registro tumori.

I dati del primo biennio di incidenza regionale (2013-14), presentati nel corso di un convegno tenutosi il 9 aprile 2019, sono stati pubblicati in una brochure e sul sito del CPO.

Collaboratori

Franca Gilardi, Paola Busso, Irene Sobrato.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte. Gli studi collaborativi prevedono unicamente un rimborso spese per la partecipazione alle riunioni di coordinamento e per l'invio del materiale.

Pubblicazioni

- Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer* 2018; 94: 6-15.
- 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.

Sopravvivenza: aggiornamento del follow-up, analisi, divulgazione dei risultati e contributi a studi collaborativi

Responsabile del progetto Stefano Rosso
Coordinamento CPO Piemonte (studio multicentrico)

Obiettivi e sviluppo 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 nei compiti principali dei registri tumori ed è una delle attività svolte in maniera continuativa dal CPO Piemonte.

Obiettivo primario 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.

Nel 2021 al completamento dell'incidenza per la Provincia di Torino nel quinquennio 2013-2017, si farà un aggiornamento dello stato in vita per l'intero archivio.

L'attività è da considerarsi routinaria.

Materiali e metodi

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 all'interno della regione. I casi emigrati all'esterno della regione vengono considerati "lost to follow-up" alla data di emigrazione.

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 di software dedicato per le cause tumorali, mentre si effettua 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.

Gli aggiornamenti periodici sono funzione degli invii ai database nazionali ed internazionali e per studi collaborativi.

Collaboratori

Franca Gilardi, Paola Busso, Irene Sobrato.

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 web www.cpo.it e www.registri-tumori.it.

- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia- Rapporto 2016 La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiol Prev 2017, 41(2) suppl.

- 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.

Registrazione della mortalità tumorale nella Regione Piemonte

Responsabile del progetto Stefano Rosso

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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 cessato 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.

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 primo 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.

L'archivio della mortalità tumorale, viene adoperato 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%.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Franca Gilardi.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Pubblicazioni

Gli indicatori di mortalità sono pubblicati e periodicamente aggiornati sul sito del CPO.

Follow-up della coorte EPIC di Torino: end point di stato in vita, causa di morte e incidenza tumorale

Responsabile del progetto Stefano Rosso

Coordinamento Studio multicentrico

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

- "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 come al punto 4, e attraverso l'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera.
- Predisposizione dei file per l'invio dei dati al data base centrale a Lione.

E' stato aggiornato il follow-up mediante linkage con l'incidenza tumorale nei residenti torinesi.

Collaboratori

Silvia Patriarca, 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 e sviluppo del progetto

Il Registro Tumori Infantili (RTI) del Piemonte svolge la propria attività dedicandosi alla sorveglianza epidemiologica della frequenza dei tumori infantili e della loro prognosi.

I principali obiettivi del RTI sono:

- la sorveglianza sull'incidenza di tumore infantile in Piemonte;
- l'analisi dei trend temporali e spaziali dell'incidenza;
- lo studio della sopravvivenza;
- lo studio della frequenza di secondi tumori;
- lo studio della mortalità per causa dei lungo sopravvissuti.

Materiali e metodi

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 e 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.

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. Il RTI partecipa, inoltre, a un gruppo di lavoro europeo denominato PanCare Surf UP per lo studio degli effetti a lungo termine dei trattamenti del tumore pediatrico e BENCHISTA per lo studio di sopravvivenza tumorale per stadio.

Collaboratori

Maria Luisa Mosso, Milena Maule, Benedetto Terracini, Corrado Magnani, Franco Merletti.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Ricerca Sanitaria Finalizzata - Regione Piemonte.

Pubblicazioni

- Reulen RC, et al. Risk of digestive cancers in a cohort of 69 460 five-year survivors of childhood cancer in Europe: the PanCareSurFup study. *Gut*. 2020 Nov 2;gutjnl-2020-322237. PMID: 33139271 (19.819)
- Sacerdote C, et al. An application of the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines in three population-based cancer registries: The case of central nervous tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28303. PMID: 32301558 (IF 2.355)
- Ferrari A, et al. Impact of Rhabdomyosarcoma Treatment Modalities by Age in a Population-Based Setting. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020 Jul 30. PMID: 32758055 (IF 1.599)
- Allodji RS, et al. Risk of subsequent primary leukaemias among 69,460 five-year survivors of childhood cancer diagnosed from 1940 to 2008 in Europe: A cohort study within PanCareSurFup. *Eur J Cancer* 2019; 117: 71-83.
- Bagnasco F, et al. Late mortality and causes of death among 5-year survivors of childhood cancer diagnosed in the period 1960-1999 and registered in the Italian Off-Therapy Registry. *Eur J Cancer* 2019; 110: 86-97.

- Isaevska E, Popovic M, Alessi D, Mosso ML, Sacerdote C, Magnani C, Pastore G, Rosso T, Zengarini N, Dockerty J, Merletti F, Maule M. Association between maternal education and survival after childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27616. (IF 2.486)
- Iavarone I, Buzzoni C, Stoppa G, Steliarova-Foucher E; SENTIERI-AIRTUM Working Group. Cancer incidence in children and young adults living in industrially contaminated sites: from the Italian experience to the development of an international surveillance system. *Epidemiol Prev* 2018; 42: 76-85. doi: 10.19191/EP18.5-6.S1.P076.090.
- Byrne J, Alessi D, Allodji RS, et al. The PanCareSurFup consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2018; 103: 238-248.
- Grabow D, Kaiser M, Hjorth L, Byrne J, Alessi D, et al. 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.
- 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.* 2018; 110: 649-660.
- 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.
- 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.
- 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).

Qualità di vita dei lungo-sopravvissuti dopo tumore infantile

Responsabile del progetto Carlotta Sacerdote

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

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.

Collaboratori

Milena Maule, Franco Merletti, Maria Luisa Mosso, Tiziana Rosso.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Pubblicazioni

- 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.
- Maule M, Zugna D, Migliore E, et al. Surviving a childhood cancer: impact on education and employment. *Eur J Cancer Prev* 2016 Apr 29.

Produzione di indicatori di prevalenza dei tumori nella popolazione torinese

Responsabile del progetto Stefano Rosso

Obiettivi e sviluppo 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.

L'attività è da considerarsi routinaria.

Nel 2021, conclusa la registrazione dell'incidenza nella Provincia di Torino per il quinquennio 2013-2017, e aggiornata l'esistenza in vita per l'intero archivio, si provvederà ad aggiornare gli indicatori di prevalenza.

Materiali e metodi

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 entrambe, 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.

Collaboratori

Franca Gilardi, Paola Busso, Irene Sobrato.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

Pubblicazioni

Gli indicatori di prevalenza sono pubblicati e periodicamente aggiornati sul sito web 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 Stefano Rosso

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

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), in Paesi a forte pressione migratoria (PFPM). 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.

Le analisi per il calcolo dei rischi tumorali di base a seconda delle zone di provenienza delle popolazioni immigrate procede insieme alla registrazione dell'incidenza.

Collaboratori

Paola Busso, Irene Sobrato.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

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 Stefano Rosso

Obiettivi e sviluppo 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, risultando altresì indispensabile per la valutazione dei 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 la 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.

Nel 2021 ci si propone di trasmettere gli anni d'incidenza fino al 2017.

Materiali e metodi

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.

Collaboratori

Paola Busso, Franca Gilardi, Irene Sobrato.

Risorse e finanziamento

L'attività rientra nelle funzioni istituzionali del CPO Piemonte.

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).

Uso dei dati epidemiologici per la programmazione e la valutazione dell'assistenza oncologica

Responsabile del progetto Giovannino Ciccone

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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;
- gestione di un sistema di monitoraggio dell'assistenza erogata dalla Rete Oncologica;
- messa a punto e aggiornamento periodico di un sistema di valutazione degli esiti assistenziali;
- valutazione di percorsi assistenziali e appropriatezza terapeutica su specifiche patologie.

In conseguenza dell'epidemia da COVID-19, nel corso del 2020 è stato effettuato un monitoraggio mensile dei ricoveri oncologici, comparativo con l'anno precedente, per valutare l'impatto della pandemia sull'attività di cura dei pazienti oncologici a livello regionale.

Materiali e metodi

Il CPO Piemonte rende disponibili, attraverso il proprio sito web (vedi sezione Dati), una serie di dati epidemiologici, con aggiornamenti periodici, al fine di supportare l'attività di programmazione assistenziale. In particolare, si producono dati 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. 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.

I Gruppi di studio della Rete identificano indicatori di struttura, processo ed esito per le singole patologie. Alcuni di questi indicatori sono calcolabili centralmente attraverso l'uso dei dati amministrativi correnti. Sono pertanto stati valutati, per tutte le strutture della Rete, i dati relativi agli anni 2016 e 2017, attraverso una procedura altamente standardizzata e ripetibile nel tempo.

Per gli indicatori che necessitano di un livello di dettaglio clinico non disponibile attraverso i dati amministrativi si è proceduto a richiedere la rilevazione dei dati ai singoli centri, relativamente al periodo ottobre-dicembre 2017, attraverso una metodologia di lavoro condivisa (definizione a livello centrale della metodologia di calcolo e predisposizione di template per la raccolta dei dati).

Vengono elaborati indicatori 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.

Nel corso degli ultimi anni è stata condotta la ricostruzione del percorso assistenziale per i principali tumori (mammella, polmone, colon-retto, prostata), al fine di individuare 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 delle cure (complicanze, riammissioni in ospedale non programmate, mortalità).

Collaboratori

Marco Gilardetti, Eva Pagano, Rosalba Rosato, Carlotta Sacerdote, Claudia Galassi, Marisa Fiordalise, Daniela Di Cuonzo, Ugo Casalone, Anna Castiglione, Francesco Brunetti, Fabio Saccona.

Pubblicazioni

(cfr. anche pubblicazioni specifiche dei progetti strettamente collegati)

- Pagano E, Gilardetti M, Di Cuonzo D, et al. Un approccio integrato per il monitoraggio della qualità assistenziale nella Rete Oncologica della regione Piemonte e Valle d'Aosta. XLII Convegno Annuale, Lecce 2018.
- 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. 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; 142: 1127-32. PubMed PMID: 26860726.

Formazione interattiva multidisciplinare e aggiornamento permanente per le unità diagnostiche terapeutiche di senologia (FIM)

Responsabile del progetto Maria Piera Mano

Obiettivi e sviluppo 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 e metodi

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.

Collaboratori

Francesca Garena, Matilde Ceresa, 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. A partire dal 2015 i fondi sono stati assegnati alla gestione diretta del CPO Piemonte.

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 progresso tumore della mammella e del colon-retto – Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

Responsabili del progetto Livia Giordano, Carlo Senore

Coordinamento CPO Piemonte

Obiettivi e sviluppo 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.

Tra i 26 Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) della Rete Oncologica che hanno manifestato l'intenzione di aderire allo studio, 21 hanno effettivamente iniziato e proseguito l'arruolamento. Sono stati arruolati 1858 pazienti (311 uomini e donne con diagnosi di CCR, 1534 donne con diagnosi di CM).

Per quanto riguarda il tumore mammario, il 42,1% delle pazienti ha avuto la diagnosi partecipando al locale programma di screening; per il tumore al colon-retto, il 24,3% dei pazienti hanno avuto la diagnosi sempre attraverso l'adesione allo screening (senza differenza significativa tra maschi e femmine; $p > 0.1$). Per quanto riguarda i tumori mammari, le lesioni screen-detected risultavano essere in stadi più precoci rispetto a quelle diagnosticate clinicamente ($p < 0.01$).

Il 79% dei soggetti arruolati ha ricevuto un counseling comportamentale nel corso della prima visita di follow-up e oltre il 99% ha ricevuto il materiale informativo dedicato al progetto. L'effettuazione del counseling è risultata estremamente variabile in riferimento ai centri di reclutamento (con percentuali prossime al 100% in alcuni centri). Inoltre, l'attività di counseling è risultata più frequente nelle donne ($p < 0.01$) e in caso di diagnosi di tumore mammario ($p < 0.01$).

La circonferenza vita era oltre gli 80 cm (standard di riferimento) nel 76,8% delle donne con CM e nel 76,9% di quelle con CCR; tra gli uomini con CCR il 68,8% aveva una circonferenza vita superiore ai 90 cm (standard). La sindrome metabolica è stata osservata nel 42,8% dei partecipanti, con valori superiori al 50% nelle donne (sia CM, sia CCR) e nel 47,8% negli uomini.

Sono state effettuate delle analisi per confrontare le misurazioni al basale (Bas) e le misurazioni al follow-up a sei mesi (Fup). Tutti i parametri sono stati valutati per la loro distribuzione mediana: BMI, girovita, colesterolo ad alta densità (HDL), trigliceridi. L'analisi è stata condotta confrontando coloro che hanno ricevuto il consiglio di aderire ai programmi alimentari e/o al programma sull'attività fisica con coloro che non li hanno ricevuto (trattati vs non trattati). Sono state considerate le differenze individuali nei parametri analizzati (ripetuti nel tempo); successivamente, il test di Kruskal-Wallis è stato applicato alle differenze in arrivo tra i due gruppi.

A circa 6 mesi dall'arruolamento si evidenzia un miglioramento significativo di tutti i parametri antropometrici (i.e. BMI, circonferenza vita, sindrome metabolica), nonché in alcuni parametri sierologici quali glicemia e trigliceridi. In particolare, la proporzione di eccesso nella circonferenza vita passa da 74,8% a 72,2% ($p = 0,006$), nel BMI da 52,8% a 50% ($p < 0,001$) e nella sindrome metabolica da 45,8% a 41,1%. Il miglioramento risulta più marcato in tutti i parametri considerati per le donne. Il trend di miglioramento risulta mantenuto anche nei follow-up successivi.

A 6 mesi, il counseling comportamentale è risultato associato al miglioramento del BMI (OR 1,43; 95% CI, 1,06-1,92), della sindrome metabolica (OR 1,51; IC 1,01-2,26) e della circonferenza vita (OR 1,71 IC 1,11-2,73). Nonostante questa associazione si riduca nel tempo, la significatività statistica permane fino ai 2 anni di follow-up.

A 6 mesi si è osservato un drop-out nell'inserimento dei dati del 38,2% in aumento nei follow-up successivi, superando

il 70% a due anni. Il drop-out, analizzato attraverso una regressione logistica, risulta associato al sesso, alla diagnosi al baseline di un tumore del colon-retto e al mancato counseling al baseline.

Considerando i dati relativi agli stili di vita, reperiti attraverso un questionario proposto a tutti i pazienti partecipanti durante la visita di follow-up, si evidenzia un marcato miglioramento nell'attività fisica dichiarata (83,0% aumenta il tempo delle camminate) e della dieta (aumento dell'80,2% del consumo di verdure, del 60% di cereali integrali e riduzione pari a 80% nel consumo di carne rossa e 84% di quella processata).

Tali risultati 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.

Questo studio mostra miglioramenti di alcuni parametri metabolici, tra quelli indagati, nei pazienti invitati a partecipare a programmi sul cambiamento degli stili di vita (dieta e attività fisica). La riduzione di girovita, BMI, trigliceridi e glicemia sono coerenti con gli obiettivi dello studio. Tali risultati sono incoraggianti sia a breve che a lungo termine, tuttavia le analisi a 12-18 mesi sono rese più complesse dall'alto tasso di drop-out.

Ci si propone nel futuro la produzione di un report complessivo dei risultati dello studio da condividere con tutti i centri partecipanti, nonché l'avvio di una survey qualitativa da proporre agli operatori sanitari coinvolti per indagare punti di forza e barriere dello studio, con l'obiettivo di promuovere nuovi interventi formativi a riguardo.

Materiali e metodi

I pazienti con nuova diagnosi di carcinoma coloretale (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.

E' in corso un'analisi dell'andamento delle attività nei diversi centri che hanno aderito allo studio, per valutare quali possano essere gli aspetti organizzativi e di processo che hanno condizionato in modo differenziale le attività, finalizzata alla valutazione del protocollo. E' stata effettuata una prima analisi descrittiva dei pazienti reclutati, comprensiva della descrizione dei parametri antropometrici al baseline. E' in corso inoltre un'analisi preliminare dei risultati relativi all'evoluzione dei parametri antropometrici e degli stili di vita nei pazienti in follow-up.

Collaboratori

CPO Piemonte: Maria Piera Mano, Cristiano Piccinelli, Elisa Camussi.

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.

Pubblicazioni

- Maria Grazia P, Solerio D, Baù MG, et al. Role of lifestyle (or behavioural factors) changes in cancer survivors: results from FUCSAM project Poster al XX Congresso Nazionale AIOM 2018, Roma 16-18 Novembre 2018.
- 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.

Pubblicazioni

Elenco pubblicazioni 2020/21

1. Agabiti N, Acampora A, Angelici L, Di Blasio N, Ciccone G, Pagano E, Grilli R, Di Martino M, Marinacci C, Valent F, Davoli M; Gruppo di ricerca EASY-NET. A&F to monitor and promote quality in healthcare during the COVID-19 emergency: the EASY-NET work. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 88-94. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.106. PMID: 33412798 (IF 1.071)
2. Airoidi C, Ferrante D, Miligi L, Piro S, Stoppa G, Migliore E, Chellini E, Romanelli A, Sciacchitano C, Mensi C, Cavone D, Romeo E, Massari S, Marinaccio A, Magnani C. Estimation of Occupational Exposure to Asbestos in Italy by the Linkage of Mesothelioma Registry (ReNaM) and National Insurance Archives. *Methodology and Results. Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E1020. doi:10.3390/ijerph17031020 PMID: 32041124 (IF 2.849)
3. Airoidi C, Ferrante D, Mirabelli D, Azzolina D, Magnani C. Evaluation of Nonresponse Bias in a Case-Control Study of Pleural Mesothelioma. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E6146. doi: 10.3390/ijerph17176146. PMID: 32847019 (IF 2.849)
4. Alfano R, Chadeau-Hyam M, Ghantous A, Keski-Rahkonen P, Chatzi L, Perez AE, Herceg Z, Kogevinas M, de Kok TM, Nawrot TS, Novoloaca A, Patel CJ, Pizzi C, Robinot N, Rusconi F, Scalbert A, Sunyer J, Vermeulen R, Vrijheid M, Vineis P, Robinson O, Plusquin M. The ADNEX model to triage adnexal masses: An external validation study and comparison with the A multi-omic analysis of birthweight in newborn cord blood reveals new underlying mechanisms related to cholesterol metabolism. *Metabolism* 2020; 110: 154292. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154292. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553738 (IF 6.513)
5. Allara E, Faggiano F, Falcone M, Ferrante G, Pirastu R, Schifano P, Senore C, Serinelli M. [Barbara Pacelli's commitment as a member of the AIE Secretariat 2014-2016]. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 10. doi: 10.19191/EP20.5-6.S1.P010.067. PMID: 33415942 Italian. (IF 1.071)
6. Armaroli P, Riggi E, Basu P, Anttila A, Ponti A, Carvalho AL, Dillner J, Elfström MK, Giordano L, Lönnberg S, Ronco G, Senore C, Soerjomataram I, Tomatis M, Vale DB, Jarm K, Sankaranarayanan R, Segnan N. Performance indicators in breast cancer screening in the European Union: A comparison across countries of screen positivity and detection rates. *Int J Cancer* 2020; 147: 1855-1863. doi: 10.1002/ijc.32968. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32159224 (IF 5.145)
7. Azzolina D, Magnani C, Gallo E, Ferrante D, Gregori D. Gender and age factors affecting the mortality during the COVID-19 epidemic in Italy. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 252-259. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.125. PMID: 33412817 (IF 1.071)
8. Baldeh T, Saz-Parkinson Z, Muti P, Santesso N, Morgano GP, Wiercioch W, Nieuwlaat R, Gräwingholt A, Broeders M, Duffy S, Hofvind S, Nystrom L, Ioannidou-Mouzaka L, Warman S, McGarrigle H, Knox S, Fitzpatrick P, Rossi PG, Quinn C, Borisch B, Lebeau A, de Wolf C, Langendam M, Piggott T, Giordano L, van Landsveld-Verhoeven C, Bernier J, Rabe P, Schünemann HJ. Development and use of health outcome descriptors: a guideline development case study. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 167. doi: 10.1186/s12955-020-01338-8. PMID: 32503619 (IF 2.344)
9. Barbieri PG, Mirabelli D, Madeo E, Somigliana A. [Asbestos exposure and related diseases among friction products workers (1971-2016)]. *G Ital Med Lav Ergon* 2020; 42 : 145-152. PMID: 33119974 (IF 0.978)
10. Barbieri PG, Mirabelli D. Diagnosis of lung cancer: a necropsy-based study of 128 cases (1997-2016). *Tumori* 2020 Aug 18:300891620949665. doi: 10.1177/0300891620949665. Online ahead of print. PMID: 32811344 (IF 1.707)
11. Bari A, Marcheselli R, Sacchi S, Re A, Pagani C, Tucci A, Botto B, Vitolo U, Molinari AL, Puccini B, Pulsoni A, Santoro A, Tani M, Nassi L, Meli E, Pavone V, Bonfichi M, Evangelista A, Gioia D, Levis A, Zinzani P; Fondazione Italiana Linfomi (Onlus). The classic prognostic factors in advanced Hodgkin's lymphoma patients are losing their meaning at the time of Pet-guided treatments. *Ann Hematol* 2020; 99: 277-282. doi:10.1007/s00277-019-03893-7 PMID: 31872362 (IF 2.904)
12. Barone Adesi F, Bruno C, Calisti R, Chellini E, Comba P, Consonni D, Fazzo L, Fedeli U, Forastiere F, Magnani C, Marinaccio A, Merler E, Mirabelli D, Ricci P, Terracini B. [Effects of Asbestos on Human Health. Document of the Italian Epidemiological Association (AIE)]. *Epidemiol Prev* 2020; 44: In press. doi: 10.19191/EP20.5-6.A001.064. PMID: 33506658 (IF 1.071)
13. Baù MG, Surace A, Gregori G, De Sanctis C, Marra V, Marengo C, Tota D, Borella F, Benedetto C, Mano MP. Vacuum intraoperative specimen mammography: A novel technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253: 1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.004. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32745814 (IF 1.868)
14. Bellan M, Patti G, Hayden E, Azzolina D, Pirisi M, Acquaviva A, Aimaretti G, Aluffi Valletti P, Angilletta R, Arioli R, Avanzi GC, Avino G, Balbo PE, Baldon G, Baorda F, Barbero E, Baricich A, Barini M, Barone-Adesi F, Battistini S, Beltrame M, Bertoli M, Bertolin S, Bertolotti M, Betti M, Bobbio F, Boffano P, Boglione L, Borrè S, Brucoli M, Calzaducca E, Cammarata E, Cantaluppi V, Cantello R, Capponi A, Carriero A, Casciaro FG, Castello LM, Ceruti F,

- Chichino G, Chirico E, Cisari C, Cittone MG, Colombo C, Comi C, Croce E, Daffara T, Danna P, Della Corte F, De Vecchi S, Dianzani U, Di Benedetto D, Esposto E, Faggiano F, Falaschi Z, Ferrante D, Ferrero A, Gagliardi I, Gaidano G, Galbiati A, Gallo S, Garavelli PL, Gardino CA, Garzaro M, Gastaldello ML, Gavelli F, Gennari A, Giacomini GM, Giacone I, Gai Via V, Giolitti F, Gironi LC, Gramaglia C, Grisafi L, Inserra I, Invernizzi M, Krengli M, Labella E, Landi IC, Landi R, Leone I, Lio V, Lorenzini L, Maconi A, Malerba M, Manfredi GF, Martelli M, Marzari L, Marzullo P, Mennuni M, Montabone C, Morosini U, Mussa M, Nericì I, Nuzzo A, Olivieri C, Padelli SA, Panella M, Parisini A, Paschè A, Pau A, Pedrinelli AR, Percivale I, Re R, Rigamonti C, Rizzi E, Rognoni A, Roveta A, Salamina L, Santagostino M, Saraceno M, Savoia P, Sciarra M, Schimmenti A, Scotti L, Spinoni E, Smirne C, Tarantino V, Tillio PA, Vaschetto R, Vassia V, Zagaria D, Zavattaro E, Zeppegno P, Zottarelli F, Sainaghi PP. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 2020; 10(1):20731. doi: 10.1038/s41598-020-77698-4. PMID: 33244144 (IF 3.998)
15. Benevolo M, Mancuso P, Allia E, Gustinucci D, Bulletti S, Cesarini E, Carozzi FM, Confortini M, Bisanzì S, Rubino T, Rollo F, Marchi N, Farruggio A, Pusiol T, Venturelli F, Giorgi Rossi P; New Technologies for Cervical Cancer 2 (NTCC2) Working Group. Determinants of p16/Ki-67 adequacy and positivity in HPV-positive women from a screening population. *Cancer Cytopathol* 2020 Nov 3. doi: 10.1002/cncy.22385. Online ahead of print. PMID: 33142029 (IF 3.787)
 16. Berger E, Maitre N, Romana Mancini F, Baglietto L, Perduca V, Colineaux H, Sieri S, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Vineis P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Castagné R, Delpierre C. The impact of lifecourse socio-economic position and individual social mobility on breast cancer risk. *BMC Cancer* 2020; 20: 1138. doi: 10.1186/s12885-020-07648-w. PMID: 33228587 (IF 3.150)
 17. Bert F, Camussi E, Gili R, Corsi D, Rossello P, Scarmozzino A, Siliquini R. Transitional care: A new model of care from young age to adulthood. *Health Policy* 2020; 124: 1121-1128. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.08.002. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32843225 (IF 2.260)
 18. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, Delgado Bolton RC, Trill MD, Erdem S, Fjell M, Geiss R, Goossens M, Kuhl C, Marotti L, Naredi P, Oberst S, Palussiè J, Ponti A, Rosselli Del Turco M, Rubio IT, Sapino A, Senkus-Konefka E, Skelin M, Sousa B, Saarto T, Costa A, Poortmans P. The requirements of a specialist breast centre. *Breast* 2020; 51: 65-84. doi: 10.1016/j.breast.2020.02.003. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32217457 (IF 3.754)
 19. Bosetti C, Traini E, Alam T, Allen CA, Carreras G, Compton K, Fitzmaurice C, Force LM, Gallus S, Gorini G, Harvey JD, Kocarnik JM, La Vecchia C, Lugo A, Naghavi M, Pennini A, Piccinelli C, Ronfani L, Xu R, Monasta L. National burden of cancer in Italy, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Sci Rep* 2020; 10: 22099. doi: 10.1038/s41598-020-79176-3. PMID: 33328623 (IF 3.998)
 20. Bronsino M, Castagneri C, Spinazzola M, Pepe RR, Sacerdote C, Ricceri F. "Journey of hope": a study on sexual gender-based violence reported by asylum-seeking women during their journey to Europe. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 102-106. doi: 10.19191/EP20.5-6.S1.P102.079. PMID: 33415952 English. (IF 1.071)
 21. Butt J, Jenab M, Pawlita M, Tjønneland A, Kyrø C, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Dong C, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Schulze MB, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen R, Gram IT, Weiderpass E, Borch KB, Quirós JR, Agudo A, Rodríguez-Barranco M, Santiuste C, Ardanaz E, Van Guelpen B, Harlid S, Imaz L, Perez-Cornago A, Gunter MJ, Zouiouich S, Park JY, Riboli E, Cross AJ, Heath AK, Waterboer T, Hughes DJ. Antibody Responses to *Helicobacter pylori* and Risk of Developing Colorectal Cancer in a European Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1475-1481. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1545. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32332031 (IF 4.561)
 22. Cai L, Wheeler E, Kerrison ND, Luan J, Deloukas P, Franks PW, Amiano P, Ardanaz E, Bonet C, Fagherazzi G, Groop LC, Kaaks R, Huerta JM, Masala G, Nilsson PM, Overvad K, Pala V, Panico S, Rodriguez-Barranco M, Rolandsson O, Sacerdote C, Schulze MB, Spijkerman AMW, Tjønneland A, Tumino R, van der Schouw YT, Sharp SJ, Forouhi NG, Riboli E, McCarthy MI, Barroso I, Langenberg C, Wareham NJ. Genome-wide association analysis of type 2 diabetes in the EPIC-InterAct study. *Sci Data* 2020; 7: 393. doi: 10.1038/s41597-020-00716-7. PMID: 33188205 (IF 5.541)
 23. Calzolari M, Angelini P, Bolzoni L, Bonilauri P, Cagarelli R, Canziani S, Cereda D, Cerioli MP, Chiari M, Galletti G, Moirano G, Tamba M, Torri D, Trogu T, Albieri A, Bellini R, Lelli D. Enhanced West Nile Virus Circulation in the Emilia-Romagna and Lombardy Regions (Northern Italy) in 2018 Detected by Entomological Surveillance. *Front Vet Sci* 2020; 7: 243. doi: 10.3389/fvets.2020.00243. eCollection 2020. PMID: 32432132 (IF 2.245)
 24. Caramello V, Maciotta A, De Salve AV, Gobbi V, Ruffino TM, Mazzetti G, Ricagni L, Ling C, Arione R, Boccuzzi A, Costa G, Sacerdote C, Ricceri F. Clinical characteristics and management of COVID-19 patients accessing the emergency department in a hospital in Northern Italy in March and April 2020. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 208-215. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.120.(IF 1.071) PMID: 33412812
 25. Casabonne D, Benavente Y, Seifert J, Costas L, Armesto M, Arestin M, Besson C, Hosnijeh FS, Duell EJ, Weiderpass E, Masala G, Kaaks R, Canzian F, Chirlaque MD, Perduca V, Mancini FR, Pala V, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia

- C, Sánchez MJ, Tumino R, Gunter MJ, Amiano P, Panico S, Sacerdote C, Schmidt JA, Boeing H, Schulze MB, Barricarte A, Riboli E, Olsen A, Tjønneland A, Vermeulen R, Nieters A, Lawrie CH, de Sanjosé S. Serum levels of hsa-miR-16-5p, -29a-3p, -150-5p, -155-5p and -223-3p and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia in the EPIC study. *Int J Cancer* 2020; 147: 1315-1324. doi: 10.1002/ijc.32894. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32012253 (IF 5.145)
26. Castagné R, Kelly-Irving M, Krogh V, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Hebels DG, Kleinjans JC, de Kok TM, Georgiadis P, Kyrtopoulos SA, Vermeulen R, Stringhini S, Vineis P, Chadeau-Hyam M, Delpierre C. A multi-omics approach to investigate the inflammatory response to life course socioeconomic position. *Epigenomics* 2020; 12: 1287-1302. doi: 10.2217/epi-2019-0261. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32875816 (IF 3.830)
 27. Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Severi G, Caini S, Palli D, Ghiasvand R, Veierod MB, Botteri E, Tjønneland A, Olsen A, Fortner RT, Kaaks R, Schulze MB, Panico S, Trichopoulou A, Dessinioti C, Niforou K, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Sandanger TM, Colorado-Yohar S, Sánchez MJ, Gil Majuelo L, Lujan-Barroso L, Ardanaz E, Merino S, Isaksson K, Butt S, Ljuslinder I, Jansson M, Travis RC, Khaw KT, Weiderpass E, Dossus L, Rinaldi S, Kvaskoff M. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2020; 146: 3267-3280. doi: 10.1002/ijc.32674. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31506954 (IF 5.145)
 28. Christakoudi S, Tsilidis KK, Muller DC, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K, Söderberg S, Häggström C, Pischon T, Dahm CC, Zhang J, Tjønneland A, Halkjær J, MacDonald C, Boutron-Ruault MC, Mancini FR, Kühn T, Kaaks R, Schulze MB, Trichopoulou A, Karakatsani A, Peppas E, Masala G, Pala V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Agudo A, Sánchez MJ, Cirera L, Barricarte-Gurrea A, Amiano P, Memarian E, Sonestedt E, Bueno-de-Mesquita B, May AM, Khaw KT, Wareham NJ, Tong TYN, Huybrechts I, Noh H, Aglago EK, Ellingjord-Dale M, Ward HA, Aune D, Riboli E. A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Sci Rep* 2020; 10: 14541. doi: 10.1038/s41598-020-71302-5. PMID: 32883969 (IF 3.998)
 29. Ciccone G, Deandrea S, Clavenna A, Kirchmayer U, Simeon V, Acampora A, Agabiti N, Angelici L, Banzi R, Cadum E, Castiglione A, Chiodini P, Colombo C, Ferroni E, Migliore E, Nisticò L, Pagano E, Sabelli AM, Sacerdote C, Silvestri C, Soldati S, Stranges S, Tirani M, Davoli M, Galassi C, Forastiere F. [Covid-19 and clinical-epidemiological research in Italy: proposal of a research agenda on priority topics by the Italian association of epidemiology]. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 51-59. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.103. PMID: 33412794 (IF 1.071)
 30. Ciccone G, Dobre O, Gibson GM, Rey JM, Gonzalez-Garcia C, Vassalli M, Salmeron-Sanchez M, Tassieri M. What Caging Force Cells Feel in 3D Hydrogels: A Rheological Perspective. *Adv Healthc Mater* 2020; 9(17): e2000517. doi: 10.1002/adhm.202000517. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696605 (IF 7.367)
 31. Cimino MM, Donadon M, Giudici S, Sacerdote C, Di Tommaso L, Roncalli M, Mavilio D, Hudspeth K, Torzilli G. Peritumoural CD3+ Inflammation and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predict Overall Survival in Patients Affected by Colorectal Liver Metastases Treated with Surgery. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 1061-1070. doi: 10.1007/s11605-019-04458-9. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31823322 (IF 2.440)
 32. Costa LJ, Iacobelli S, Pasquini MC, Modi R, Giaccone L, Blade J, Schonland S, Evangelista A, Perez-Simon JA, Hari P, Brown EE, Giral SA, Patriarca F, Stadtmayer EA, Rosinol L, Krishnan AY, Gahrton G, Bruno B. Long-term survival of 1338 MM patients treated with tandem autologous vs. autologous-allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020 Apr 14. doi: 10.1038/s41409-020-0887-4. Online ahead of print. PMID: 32286506 (IF 4.725)
 33. Cugliari G, Catalano C, Guarrera S, Allione A, Casalone E, Russo A, Grosso F, Ferrante D, Viberti C, Aspesi A, Sculco M, Pirazzini C, Libener R, Mirabelli D, Magnani C, Dianzani U, Matullo G. DNA Methylation of FKBP5 as Predictor of Overall Survival in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 3470. doi: 10.3390/cancers12113470. PMID: 33233407 (IF 6.126)
 34. Cuzick J, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Del Mistro A, Frayle H, Girlando S, Sani C, Confortini M, Zorzi M, Giorgi-Rossi P, Rizzolo R, Ronco G; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Combined use of cytology, p16 immunostaining and genotyping for triage of women positive for high-risk human papillomavirus at primary screening. *Int J Cancer* 2020; 147: 1864-1873. doi: 10.1002/ijc.32973. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32170961 (IF 5.145)
 35. Dagnino S, Bodinier B, Grigoryan H, Rappaport SM, Karimi M, Guida F, Polidoro S, Edmands WB, Naccarati A, Fiorito G, Sacerdote C, Krogh V, Vermeulen R, Vineis P, Chadeau-Hyam M. Agnostic Cys34-albumin adductomics and DNA methylation: Implication of N-acetylcysteine in lung carcinogenesis years before diagnosis [published online ahead of print, 2019 Sep 12]. *Int J Cancer* 2020; 146: 3294-3303. doi: 10.1002/ijc.32680. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31513294 (IF 5.145)
 36. Dalmaso M, Gilardetti M, Bertiglia AG, Falcone U, Migliardi A, Zimelli A, Calcagno M, Brondi A, Pierini E, Cuomo L, Crosetto L, Pagano E. Un'architettura software strutturata per un sistema di data integration di flussi informativi sanitari. *Politiche sanitarie* 2020; 2: 41-51.

37. Dekker E, Chiu HM, Lansdorp-Vogelaar I; Expert Working Group on COVID-19 of the WEO Colorectal Cancer Screening Committee, Caro LE, Dominitz JA, Halloran S, Hassan C, Ismael J, Jover R, Kaminski MF, Kortlever T, Kuipers EJ, Levin TR, Matsuda T, Mlakar DN, Oliveira LAR, Parry S, Rabeneck L, Rutter M, Sáenz R, Senore C, Young GP, Zhang N. Colorectal cancer screening in the COVID-19 era. *Gastroenterology* 2020 Sep 20;S0016-5085(20)35169-6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.018. Online ahead of print. PMID: 32966824 (IF 15.130)
38. Deschasaux M, Huybrechts I, Julia C, Hercberg S, Egnell M, Srouf B, Kesse-Guyot E, Latino-Martel P, Biessy C, Casagrande C, Murphy N, Jenab M, Ward HA, Weiderpass E, Overvad K, Tjønneland A, Rostgaard-Hansen AL, Boutron-Ruault MC, Mancini FR, Mahamat-Saleh Y, Kühn T, Katzke V, Bergmann MM, Schulze MB, Trichopoulou A, Karakatsani A, Peppas E, Masala G, Agnoli C, De Magistris MS, Tumino R, Sacerdote C, Boer JM, Verschuren WM, van der Schouw YT, Skeie G, Braaten T, Redondo ML, Agudo A, Petrova D, Colorado-Yohar SM, Barricarte A, Amiano P, Sonestedt E, Ericson U, Otten J, Sundström B, Wareham NJ, Forouhi NG, Vineis P, Tsilidis KK, Knuppel A, Papier K, Ferrari P, Riboli E, Gunter MJ, Touvier M. Association between nutritional profiles of foods underlying Nutri-Score front-of-pack labels and mortality: EPIC cohort study in 10 European countries. *BMJ* 2020; 370: m3173. doi: 10.1136/bmj.m3173. PMID: 32938660 (IF 30.223)
39. Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, Pauli F, Torelli N, Luce D, Radoi L, Matsuo K, Serraino D, Brennan P, Holcatova I, Ahrens W, Lagiou P, Canova C, Richiardi L, Healy CM, Kjaerheim K, Conway DI, Macfarlane GJ, Thomson P, Agudo A, Znaor A, Franceschi S, Herrero R, Toporcov TN, Moyses RA, Muscat J, Negri E, Vilensky M, Fernandez L, Curado MP, Menezes A, Daudt AW, Koifman R, Wunsch-Filho V, Olshan AF, Zevallos JP, Sturgis EM, Li G, Levi F, Zhang ZF, Morgenstern H, Smith E, Lazarus P, La Vecchia C, Garavello W, Chen C, Schwartz SM, Zheng T, Vaughan TL, Kelsey K, McClean M, Benhamou S, Hayes RB, Purdue MP, Gillison M, Schantz S, Yu GP, Chuang SC, Boffetta P, Hashibe M, Yuan-Chin AL, Edefonti V. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer* 2020; 123: 1456-1463. doi: 10.1038/s41416-020-01031-z. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830199 (IF 5.791)
40. Fazzo L, Minelli G, Bruno C, Comba P, Conti S, De Santis M, Zona A, Binazzi A, Magnani C, Marinaccio A, Iavarone I. Early mortality from malignant mesothelioma in Italy as a proxy of environmental exposure to asbestos in children. *Ann Ist Super Sanita* 2020; 56: 478-486. doi: 10.4415/ANN_20_04_10. PMID: 33346174
41. Felicetti F, Castiglione A, Biasin E, Fortunati N, Dionisi-Vici M, Matarazzo P, Ciccone G, Fagioli F, Brignardello E. Effects of treatments on gonadal function in long-term survivors of pediatric hematologic malignancies: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28709. doi: 10.1002/pbc.28709. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32918795 (IF 2.355)
42. Ferrante D, Mirabelli D, Silvestri S, Azzolina D, Giovannini A, Tribaudino P, Magnani C. Mortality and mesothelioma incidence among chrysotile asbestos miners in Balangero, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med* 2020; 63: 135-145. doi:10.1002/ajim.23071. PMID: 31821579 (IF 1.739)
43. Ferrante D, Mirabelli D, Silvestri S, Azzolina D, Giovannini A, Tribaudino P, Magnani C. Ferrante et al respond. *Am J Ind Med* 2020; 63: 836-837. doi: 10.1002/ajim.23153. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648944 (IF 1.739)
44. Ferrante G, Camussi E, Piccinelli C, Senore C, Armaroli P, Ortale A, Garena F, Giordano L. Did social isolation during the SARS-CoV-2 epidemic have an impact on the lifestyles of citizens? *Epidemiol Prev* 2020; 44: 353-362. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.137. PMID: 33412829 (IF 1.071)
45. Ferrante G, Castagno R, Rizzolo R, Armaroli P, Caprioglio A, Larato C, Giordano L. A comparison of diagnostic indicators of cervical cancer screening among women accessing through volunteer organisations and those via the organised programme in Turin (Piedmont Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020; 44: 115-123. doi: 10.19191/EP20.5-6.S1.P115.081. PMID: 33415954 (IF 1.071)
46. Ferrari A, Bernasconi A, Bergamaschi L, Botta L, Andreano A, Castaing M, Ruggie M, Bisogno G, Falcini F, Sacerdote C, Tagliabue G, Michiara M, Cirilli C, Barchielli A, Filiberti RA, Vitale MF, Tumino R, Stracci F, Chiaravalli S, Casanova M, Gasparini P, Milano GM, Gatta G, Trama A. Impact of Rhabdomyosarcoma Treatment Modalities by Age in a Population-Based Setting. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020 Jul 30. doi: 10.1089/jayao.2020.0043. Online ahead of print. PMID: 32758055 (IF 1.599)
47. Ferrari A, Quarello P, Mascarin M, Milano GM, Tornesello A, Bertolotti M, Spinelli M, Ballotta Pamela, Read Borghi M, Maule M, Mosso ML, Merletti F, Zecca M, Pession A. Evolving Services for Adolescents with Cancer in Italy: Access to Pediatric Oncology Centers and Dedicated Projects [published online ahead of print, 2019 Nov 20]. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020; 9: 196-201. doi: 10.1089/jayao.2019.0134. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31747324 (IF 1.599)
48. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, Brusca G, Spina V, Eskelund CW, Evangelista A, Moia R, Kwee I, Dahl C, Di Rocco A, Stefoni V, Diop F, Favini C, Ghione P, Mahmoud AM, Schipani M, Kolstad A, Barbero D, Novero D, Paulli M, Zamò A, Jerkeman M, Gomez da Silva M, Santoro A, Molinari A, Ferreri A, Grønbaek K, Piccin A, Cortelazzo S, Bertoni F, Ladetto M, Gaidano G. KMT2d mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica* 2020; 105: 1604-1612. doi: 10.3324/haematol.2018.214056. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31537689 (IF 7.116)

49. Gagliardi A, Dugué PA, Nøst TH, Southey MC, Buchanan DD, Schmidt DF, Makalic E, Hodge AM, English DR, Doo NW, Hopper JL, Severi G, Baglietto L, Naccarati A, Tarallo S, Pace L, Krogh V, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Lund E, Giles GG, Pardini B, Sandanger TM, Milne RL, Vineis P, Polidoro S, Fiorito G. Stochastic Epigenetic Mutations Are Associated with Risk of Breast Cancer, Lung Cancer, and Mature B-cell Neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 2026-2037. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0451. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788174 (IF 4.561)
50. Ge C, Peters S, Olsson A, Portengen L, Schüz J, Almansa J, Ahrens W, Bencko V, Benhamou S, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Caporaso N, Consonni D, Demers P, Fabiánová E, Fernández-Tardón G, Field J, Forastiere F, Foretova L, Guénel P, Gustavsson P, Janout V, Jöckel KH, Karrasch S, Landi MT, Lissowska J, Luce D, Mates D, McLaughlin J, Merletti F, Mirabelli D, Pándics T, Parent MÉ, Plato N, Pohlabein H, Richiardi L, Siemiatycki J, Świątkowska B, Tardón A, Wichmann HE, Zaridze D, Straif K, Kromhout H, Vermeulen R. Diesel Engine Exhaust Exposure, Smoking, and Lung Cancer Subtype Risks: A Pooled Exposure-response Analysis of 14 Case-control Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 402-411. doi: 10.1164/rccm.201911-2101OC. PMID: 32330395 (IF 17.452)
51. Ge C, Peters S, Olsson A, Portengen L, Schüz J, Almansa J, Behrens T, Pesch B, Kendzia B, Ahrens W, Bencko V, Benhamou S, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Caporaso N, Consonni D, Demers P, Fabiánová E, Fernández-Tardón G, Field J, Forastiere F, Foretova L, Guénel P, Gustavsson P, Ho V, Janout V, Jöckel KH, Karrasch S, Landi MT, Lissowska J, Luce D, Mates D, McLaughlin J, Merletti F, Mirabelli D, Plato N, Pohlabein H, Richiardi L, Rudnai P, Siemiatycki J, Świątkowska B, Tardón A, Wichmann HE, Zaridze D, Brüning T, Straif K, Kromhout H, Vermeulen R. Respirable Crystalline Silica Exposure, Smoking, and Lung Cancer Subtype Risks: A Pooled Analysis of Case-control Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 412-421. doi: 10.1164/rccm.201910-1926OC. PMID: 32330394 (IF 17.452)
52. Gentiluomo M, Katzke VA, Kaaks R, Tjønneland A, Severi G, Perduca V, Boutron-Ruault MC, Weiderpass E, Ferrari P, Johnson T, Schulze MB, Bergmann M, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Grioni S, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen R, Sandanger TM, Quirós JR, Rodriguez-Barranco M, Amiano P, Colorado-Yohar S, Ardanaz E, Sund M, Khaw KT, Wareham NJ, Schmidt JA, Jakszyn P, Morelli L, Canzian F, Campa D. Mitochondrial DNA Copy-Number Variation and Pancreatic Cancer Risk in the Prospective EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 681-686. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0868. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932413 (IF 4.561)
53. Gibbs DC, Orlow I, Vernali S, Powell HB, Kanetsky PA, Luo L, Busam KJ, Sharma A, Krickler A, Armstrong BK, Cust AE, Anton-Culver H, Gruber SB, Gallagher RP, Zanetti R, Rosso S, Sacchetto L, Dwyer T, Ollila DW, Begg CB, Berwick M, Thomas NE; GEM Study Group. Inherited Melanoma Risk Variants Associated with Histopathologically Amelanotic Melanoma. *J Invest Dermatol* 2020; 140: 918-922.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.006. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31568773 (IF 7.143)
54. Gili FM, Rizza S. Prevention against colorectal cancer: a look between invasiveness and not. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 93-95. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02609-6. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31347340 (IF 2.36)
55. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, Meester RGS, Senore C, Anttila A, Segnan N, Mlakar DN, de Koning HJ, Lansdorp-Vogelaar I; EU-TOPIA consortium. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 224-235. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.014. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932176 (IF 7.275)
56. Girardi P, Merler E, Ferrante D, Silvestri S, Chellini E, Angelini A, Luberto F, Fedeli U, Oddone E, Vicentini M, Barone-Adesi F, Cena T, Mirabelli D, Mangone L, Roncaglia F, Sala O, Menegozzo S, Pirastu R, Azzolina D, Tunesi S, Miligi L, Perticaroli P, Pettinari A, Cuccaro F, Nannavecchia AM, Bisceglia L, Marinaccio A, Pavone VLM, Magnani C. Factors Affecting Asbestosis Mortality Among Asbestos-Cement Workers in Italy. *Ann Work Expo Health* 2020; 64: 622-635. doi: 10.1093/annweh/wxaa037. PMID: 32328661 (IF 0.716)
57. Giudici F, Bortul M, Clagnan E, Del Zotto S, Franzo A, Giordano L, Gobbato M, Puliti D, Serraino D, Zucchetto A, Zanier L, Zanconati F, Bucchi L. Early effects of attendance to the Friuli Venezia Giulia (Northern Italy) mammography screening programme on the incidence of advanced-stage breast cancer: a cohort study. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 145-153. doi: 10.19191/EP20.2-3.P145.037. PMID: 32631014 Italian. (IF 1.071)
58. Guarneri V, Pronzato P, Bertetto O, et al. Use of Electronic Administrative Databases to Measure Quality Indicators of Breast Cancer Care: Experience of Five Regional Oncology Networks in Italy. *JCO Oncol Pract* 2020; 16: e211-e220. doi:10.1200/JOP.19.00466 PMID: 31855497 (IF 3.551)
59. Guha N, Bouaoun L, Kromhout H, Vermeulen R, Brüning T, Behrens T, Peters S, Luzon V, Siemiatycki J, Xu M, Kendzia B, Guénel P, Luce D, Karrasch S, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso NE, Gustavsson P, Plato N, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Tse LA, Yu IT, Tardón A, Boffetta P, Zaridze D, 't Mannetje A, Pearce N, Davies MPA, Lissowska J, Świątkowska B, McLaughlin J, Demers PA, Bencko V, Foretova L, Janout V, Pándics T, Fabianova E, Mates D, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K, Olsson A. Lung cancer risk in painters: results from the SYNERGY pooled case-control study consortium. *Occup Environ Med* 2020 Oct 28; oemed-2020-106770. doi: 10.1136/oemed-2020-106770. Online ahead of print. PMID: 33115922 (IF 3.824)

60. Hall AL, Kromhout H, Schüz J, Peters S, Portengen L, Vermeulen R, Agudo A, Ahrens W, Boffetta P, Brennan P, Canova C, Conway DJ, Curado MP, Daudt AW, Fernandez L, Hashibe M, Healy CM, Holcatova I, Kjaerheim K, Koifman R, Lagiou P, Luce D, Macfarlane GJ, Menezes A, Menvielle G, Polesel J, Ramroth H, Richiardi L, Stücker I, Thomson P, Vilensky M, Wunsch-Filho V, Yuan-Chin AL, Znaor A, Straif K, Olsson A. Laryngeal Cancer Risks in Workers Exposed to Lung Carcinogens: Exposure-Effect Analyses Using a Quantitative Job Exposure Matrix. *Epidemiology*. 2020; 31: 145-154. doi:10.1097/EDE.0000000000001120. PMID: 31577634 (IF 5.071)
61. Harms LM, Scalbert A, Zamora-Ros R, Rinaldi S, Jenab M, Murphy N, Achaintre D, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mancini FR, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Katzke V, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Panico S, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen RCH, Weiderpass E, Nøst TH, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Huerta JM, Barricarte A, Dorronsoro M, Hultdin J, Schmidt JA, Gunter M, Riboli E, Aleksandrova K. Plasma polyphenols associated with lower high-sensitivity C-reactive protein concentrations: a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Br J Nutr* 2020; 123: 198–208. doi:10.1017/S0007114519002538. PMID: 31583990 (IF 3.334)
62. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, Dekker E, Ferlitsch M, Gimeno-Garcia A, Jover R, Kalager M, Pellisé M, Pox C, Ricciardiello L, Rutter M, Helsing LM, Bleijenberg A, Senore C, van Hooft JE, Dinis-Ribeiro M, Quintero E. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020; 52: 687-700. doi: 10.1055/a-1185-3109. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572858 (IF 7.341)
63. Haug U, Senore C, Corley DA. Promises and Potential Pitfalls of Shared Decision-making in Cancer Screening. *Gastroenterology* 2020; 158: 802-805. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.293. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812511 (IF 15.130)
64. Ibsen DB, Steur M, Imamura F, Overvad K, Schulze MB, Bendinelli B, Guevara M, Agudo A, Amiano P, Aune D, Barricarte A, Ericson U, Fagherazzi G, Franks PW, Freisling H, Quiros JR, Gironi S, Heath AK, Huybrechts I, Katze V, Laouali N, Mancini F, Masala G, Olsen A, Papier K, Ramne S, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Santiuste C, Simeon V, Spijkerman AMW, Srouf B, Tjønneland A, Tong TYN, Tumino R, van der Schouw YT, Weiderpass E, Wittenbecher C, Sharp SJ, Riboli E, Forouhi NG, Wareham NJ. Replacement of Red and Processed Meat With Other Food Sources of Protein and the Risk of Type 2 Diabetes in European Populations: The EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2660-2667. doi: 10.2337/dc20-1038. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32868270 (IF 16.019)
65. Idahl A, Cornet CL, Maldonado SG, Waterboer T, Bender N, Tjønneland A, Hansen L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M, Boeing H, Trichopoulou A, Valanou E, Peppas E, Palli D, Agnoli C, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Onland-Moret NC, Gram IT, Weiderpass E, Quirós JR, Duell EJ, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Gil L, Brändstedt J, Riesbeck K, Lundin E, Khaw KT, Perez-Cornago A, Gunter MJ, Dossus L, Kaaks R, Fortner RT. Serologic markers of Chlamydia trachomatis and other sexually transmitted infections and subsequent ovarian cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2020; 147: 2042-2052. doi: 10.1002/ijc.32999. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32243586 (IF 5.145)
66. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, Luis SA, Lopalco G, Emmi G, Lotan D, Marcolongo R, Lazaros G, De Biasio M, Cantarini L, Dagna L, Cercsek AC, Pivetta E, Varma B, Berkson L, Tombetti E, Iannone F, Prisco D, Caforio ALP, Vassilopoulos D, Tousoulis D, De Luca G, Giustetto C, Rinaldi M, Oh JK, Klein AL, Brucato A, Adler Y. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(9): 956-964. doi: 10.1177/2047487319879534. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31610707 (IF 5.864)
67. Imazio M, Biondo A, Ricci D, Boffini M, Pivetta E, Brucato A, Giustetto C, De Ferrari GM, Rinaldi M. Contemporary biochemical analysis of normal pericardial fluid. *Heart* 2020; 106: 541-544. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314574. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31422364 (IF 5.213)
68. Isaevska E, Popovic M, Pizzi C, Fiano V, Rusconi F, Merletti F, Richiardi L, Maule M. Maternal antibiotic use and vaginal infections in the third trimester of pregnancy and the risk of obesity in preschool children. *Pediatr Obes* 2020; 15: e12632. doi: 10.1111/ijpo.12632. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32174046 (IF 3.429)
69. Jaddoe VWV, Felix JF, Andersen AN, Charles MA, Chatzi L, Corpeleijn E, Donner N, Elhakeem A, Eriksson JG, Foong R, Grote V, Haakma S, Hanson M, Harris JR, Heude B, Huang RC, Inskip H, Järvelin MR, Koletzko B, Lawlor DA, Lindeboom M, McEachan RRC, Mikkola TM, Nader JLT, de Moira AP, Pizzi C, Richiardi L, Seberty S, Schwalber A, Sunyer J, Swertz MA, Vafeiadi M, Vrijheid M, Wright J, Duijts L; LifeCycle Project Group. The LifeCycle Project-EU Child Cohort Network: a federated analysis infrastructure and harmonized data of more than 250,000 children and parents. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 709-724. doi: 10.1007/s10654-020-00662-z. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32705500 (IF 7.135)
70. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, Ivanuš U, McKee M, de Koning HJ, de Kok IMCM; EU-TOPIA consortium. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 207–223. doi:10.1016/j.ejca.2019.12.013. PMID: 31980322 (IF 7.275)

71. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, Ivanuš U, McKee M, de Koning HJ, de Kok IMCM. Response to the letter commenting on 'Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review'. *Eur J Cancer* 2020; 138: 232-233. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.012. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32811688 (IF 7.275)
72. Jordan SJ, Na R, Weiderpass E, Adami HO, Anderson KE, van den Brandt PA, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Doherty JA, Du M, Friedenreich CM, Gierach GL, Goodman MT, Krogh V, Levi F, Lu L, Miller AB, McCann SE, Moysich KB, Negri E, Olson SH, Petruzella S, Palmer JR, Parazzini F, Pike MC, Prizment AE, Rebbeck TR, Reynolds P, Ricceri F, Risch HA, Rohan TE, Sacerdote C, Schouten LJ, Serraino D, Setiawan VW, Shu XO, Sponholtz TR, Spurdle AB, Stolzenberg-Solomon RZ, Trabert B, Wentzensen N, Wilkens LR, Wise LA, Yu H, La Vecchia C, De Vivo I, Xu W, Zeleniuch-Jacquotte A, Webb PM. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2020 Oct 26. doi: 10.1002/ijc.33360. Online ahead of print. PMID: 33105052 (IF 5.145)
73. Kaminski MF, Robertson DJ, Senore C, Rex DK. Optimizing the Quality of Colorectal Cancer Screening Worldwide. *Gastroenterology* 2020; 158: 404-417. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.026. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31759062 (IF 15.130)
74. Karalexi MA, Dessypris N, Ma X, Spector LG, Marcotte E, Clavel J, Pombo-de-Oliveira MS, Heck JE, Roman E, Mueller BA, Hansen J, Auvinen A, Lee PC, Schüz J, Magnani C, Mora AM, Dockerty JD, Scheurer ME, Wang R, Bonaventure A, Kane E, Doody DR; NARECHEM-ST Group; FRECCLE Group, Erdmann F, Kang AY, Metayer C, Milne E, Petridou ET. Age-, sex- and disease subtype-related foetal growth differentials in childhood acute myeloid leukaemia risk: A Childhood Leukemia International Consortium analysis. *Eur J Cancer* 2020; 130: 1-11. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.018. Online ahead of print. PMID: 32163883 (IF 7.275)
75. Kliemann N, Murphy N, Viallon V, Freisling H, Tsilidis KK, Rinaldi S, Mancini FR, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Boeing H, Schulze MB, Masala G, Krogh V, Sacerdote C, Santucci de Magistris M, Bueno-de-Mesquita B, Weiderpass E, Kühn T, Kaaks R, Jakszyn P, Redondo-Sánchez D, Amiano P, Chirlaque MD, Barricarte Gurrea A, Ericson U, Drake I, Nøst TH, Aune D, May AM, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Tumino R, Ramón Quirós J, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Nilsson LM, Riboli E, Huybrechts I, Gunter MJ. Predicted Basal Metabolic Rate and Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Epic). *Int J Cancer* 2020; 147: 648-661. doi: 10.1002/ijc.32753. Epub 2019 Nov 23. PMID: 31652358 (IF 5.145)
76. Kühn T, Stepien M, López-Nogueroles M, Machado AD, Sookthai D, Johnson T, Roca M, Hüsing A, Maldonado SG, Cross AJ, Murphy N, Freisling H, Rinaldi S, Scalbert A, Fedirco V, Severi G, Boutron-Ruault MC, Mancini FR, Sowah SA, Boeing H, Jakszyn P, Sánchez MJ, Merino S, Colorado-Yohar S, Barricarte A, Khaw KT, Schmidt JA, Perez-Cornago A, Trichopoulou A, Karakatsani A, Thriskos P, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, van Gils CH, Heath A, Gunter MJ, Riboli E, Lahoz A, Jenab M, Kaaks R. Pre-diagnostic plasma bile acid levels and colon cancer risk: A prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 516-524. doi: 10.1093/jnci/djz166. PMID: 31435679 (IF 11.557)
77. Laine JE, Baltar VT, Stringhini S, Gandini M, Chadeau-Hyam M, Kivimaki M, Severi G, Perduca V, Hodge AM, Dugué PA, Giles GG, Milne RL, Barros H, Sacerdote C, Krogh V, Panico S, Tumino R, Goldberg M, Zins M, Delpierre C; LIFEPAATH Consortium, Vineis P. Corrigendum to: Reducing socio-economic inequalities in all-cause mortality: a counterfactual mediation approach. *Int J Epidemiol* 2020; 49: 707. doi: 10.1093/ije/dyaa008. PMID:32048712 (IF 7.707)
78. Laine JE, Baltar VT, Stringhini S, Gandini M, Chadeau-Hyam M, Kivimaki M, Severi G, Perduca V, Hodge AM, Dugué PA, Giles GG, Milne RL, Barros H, Sacerdote C, Krogh V, Panico S, Tumino R, Goldberg M, Zins M, Delpierre C; LIFEPAATH Consortium, Vineis P. Reducing socio-economic inequalities in all-cause mortality: a counterfactual mediation approach. *Int J Epidemiol* 2020; 49: 497-510. doi: 10.1093/ije/dyzz48. PMID: 31855265 (IF 7.707)
79. Larocca A, Mina R, Offidani M, Liberati AM, Ledda A, Patriarca F, Evangelista A, Spada S, Benevolo G, Oddolo D, Innao V, Cangialosi C, Bernardini A, Musto P, Amico V, Fraticelli V, Paris L, Giuliani N, Falcone AP, Zambello R, De Paoli L, Romano A, Palumbo A, Montefusco V, Hajek R, Boccadoro M, Bringhen S. First-line therapy with either bortezomib-melphalan-prednisone or lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant-ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. *Haematologica* 2020; 105: 1074-1080. doi: 10.3324/haematol.2019.220657. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31248973 (IF 7.116)
80. Lyng E, Kaerlev L, Olsen J, Sabroe S, Afonso N, Ahrens W, Eriksson M, Merletti F, Morales-Suarez-Varelas M, Stengrevics A, Guénel P. Rare cancers of unknown etiology: lessons learned from a European multi-center case-control study. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 937-948. doi: 10.1007/s10654-020-00663-y. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681390 (IF 7.135)
81. Magnani C, Azzolina D, Gallo E, Ferrante D, Gregori D. How Large Was the Mortality Increase Directly and Indirectly Caused by the COVID-19 Epidemic? An Analysis on All-Causes Mortality Data in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E3452. doi: 10.3390/ijerph17103452. PMID: 32429172 (IF 2.849)

82. Magnani C, Silvestri S, Angelini A, Ranucci A, Azzolina D, Cena T, Chellini E, Merler E, Pavone V, Miligi L, Gorini G, Bressan V, Girardi P, Bauleo 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, Musti M, Mirabelli D, Pirastu R, Marinaccio A, Massari S, Ferrante D; Working Group Studio Multicentrico Italiano di Coorti di lavoratori dell'Amianto (SMICA); Working group Studio Multicentrico Italiano di Coorti di lavoratori dell'Amianto (SMICA):. Italian pool of asbestos workers cohorts: asbestos related mortality by industrial sector and cumulative exposure. *Ann Ist Super Sanita* 2020; 56: 292-302. doi: 10.4415/ANN_20_03_07. PMID: 32959795 (IF 1.370)
83. Maguire R, Ponti A, Suarez F. Improving Treatment Value Using Health Information Technology. In: Verhoeven D, Kaufman CS, Mansel R, Siesling S. (eds) *Breast cancer global Quality care*. 2020; 253-258.
84. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al-Rahmoun M, Mancini FR, Severi G, Ghiasvand R, Veierod MB, Caini S, Palli D, Botteri E, Sacerdote C, Ricceri F, Trichopoulou A, Peppia E, La Vecchia C, Overvad K, Dahm CC, Olsen A, Tjønneland A, Perez-Cornago A, Jakszyn P, Grioni S, Schulze MB, Skeie G, Lasheras C, Colorado-Yohar S, Rodríguez-Barranco M, Kühn T, Katzke VA, Amiano P, Tumino R, Panico S, Ezponda A, Sonestedt E, Scalbert A, Weiderpass E, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC). *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 1057-1067. doi: 10.1007/s10654-020-00666-9. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710289 (IF 7.135)
85. Mancini S, Bucchi L, Baldacchini F, Giuliani O, Ravaioli A, Vattiato R, Preti M, Tumino R, Ferretti S, Biggeri A, Brustolin A, Boschetti L, Caiazzo AL, Caldarella A, Cesaraccio R, Cirilli C, Citarella A, Filiberti RA, Fusco M, Galasso R, Gatti L, Lotti FL, Magoni M, Mangone L, Masanotti G, Mazzoleni G, Mazzucco W, Melcarne A, Michiara M, Pesce P, Piffer S, Pinto A, Rognoni M, Rosso S, Ruge M, Sampietro G, Scalzi S, Scuderi T, Tagliabue G, Tisano F, Toffolutti F, Vitarelli S, Falcini F; AIRTUM Working Group. Incidence trends of vulvar squamous cell carcinoma in Italy from 1990 to 2015. *Gynecol Oncol* 2020; 157: 656-663. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.013. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32273199 (IF 4.623)
86. Mandili G, Follia L, Ferrero G, Katayama H, Hong W, Momin AA, Capello M, Giordano D, Spadi R, Satolli MA, Evangelista A, Hanash SM, Cordero F, Novelli F. Immune-Complexome Analysis Identifies Immunoglobulin-Bound Biomarkers That Predict the Response to Chemotherapy of Pancreatic Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 746. doi: 10.3390/cancers12030746. PMID: 32245227 (IF 6.126)
87. Mantellini P, Battisti F, Armaroli P, Giubilato P, Ventura L, Zorzi M, Battagello J, Sassoli de Bianchi P, Senore C, Zappa M. Oncological organized screening programmes in the COVID-19 era: an Italian survey on accrued delays, reboot velocity, and diagnostic delay estimates. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 344-352. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.136. PMID: 33412828 Italian. (IF 1.071)
88. Marinaccio A, Consonni D, Mensi C, Mirabelli D, Migliore E, Magnani C, Di Marzio D, Gennaro V, Mazzoleni G, Girardi P, Negro C, Romanelli A, Chellini E, Grappasonni I, Madeo G, Romeo E, Ascoli V, Carrozza F, Angelillo IF, Cavone D, Tumino R, Melis M, Curti S, Brandi G, Mattioli S, Iavicoli S; ReNaM Working Group. Association between asbestos exposure and pericardial and tunica vaginalis testis malignant mesothelioma: a case-control study and epidemiological remarks. *Scand J Work Environ Health* 2020; 46: 609-617. doi: 10.5271/sjweh.3895. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32253443 (IF 4.127)
89. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, Di Marzio D, Bonafede M, Verardo M, Migliore E, Gennaro V, Mensi C, Schallemborg G, Mazzoleni G, Fedeli U, Negro C, Romanelli A, Chellini E, Grappasonni I, Pascucci C, Madeo G, Romeo E, Carrozza F, Carrozza F, Angelillo IF, Cavone D, Cauzillo G, Tallarigo F, Tumino R, Melis M; ReNaM Working Group. The epidemiological surveillance of malignant mesothelioma in Italy (1993-2015): methods, findings, and research perspectives. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 23-30. doi: 10.19191/EP20.1.P023.014. PMID: 32374111 (IF 1.071)
90. Marinaccio A, Gariazzo C, Di Marzio D, Iavicoli S; ReNaM Working Group. Predictors of filing claims and receiving compensation in malignant mesothelioma patients. *Health Policy* 2020; 124: 1032-1040. doi: 10.1016/j.healthpol.2020.06.005. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32600665 (IF 2.260)
91. Mariotti J, Raiola AM, Evangelista A, Carella AM, Martino M, Patriarca F, Risitano A, Bramanti S, Busca A, Giaccone L, Brunello L, Merla E, Savino L, Loteta B, Console G, Fanin R, Sperotto A, Marano L, Marotta S, Frieri C, Sica S, Chiusolo P, Harbi S, Furst S, Santoro A, Bacigalupo A, Blaise D, Angelucci E, Mavilio D, Castagna L, Bruno B. Impact of donor age and kinship on clinical outcomes after T-cell-replete haploidentical transplantation with PT-Cy. *Blood Adv* 2020; 4: 3900-3912. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001620. PMID: 32813875 (IF 4.584)
92. Metovic J, Vignale C, Annaratone L, Osella-Abate S, Maletta F, Rapa I, Cabutti F, Patriarca S, Gallo M, Nikiforov YE, Volante M, Papotti M. The oncocytic variant of poorly differentiated thyroid carcinoma shows a specific immune-related gene expression profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa655. doi: 10.1210/clinem/dgaa655. PMID: 32936917
93. Micheli A, Forastiere F, Richiardi L. [COVID-19. A turning point for Italian society?]. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 15-16. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.094. PMID: 33412785 (IF 1.071)

94. Moccia C, Popovic M, Isaevska E, Moirano G, Pizzi C, Rusconi F, Merletti F, Maule MM, Richiardi L. Factors associated with self-perceived knowledge of COVID-19: a study among women from the NINFEA birth cohort. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 364-368. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.138. PMID: 33412830 (IF 1.071)
95. Moirano G, Richiardi L, Calzolari M, Merletti F, Maule M. Recent rapid changes in the spatio-temporal distribution of West Nile Neuro-invasive Disease in Italy. *Zoonoses Public Health* 2020; 67: 54-61. doi:10.1111/zph.12654. PMID: 31612606 (IF 2.130)
96. Moirano G, Richiardi L, Novara C, Maule M. Approaches to Daily Monitoring of the SARS-CoV-2 Outbreak in Northern Italy. *Front Public Health* 2020; 8: 222. doi: 10.3389/fpubh.2020.00222. eCollection 2020. PMID: 32574301
97. Moirano G, Schmid M, Barone-Adesi F. Short-Term Effects of Mitigation Measures for the Containment of the COVID-19 Outbreak: An Experience From Northern Italy. *Disaster Med Public Health Prep* 2020 Apr 24: 1-2. doi: 10.1017/dmp.2020.119. Online ahead of print. PMID: 32327001 (IF 0.977)
98. Moore A, Kane E, Wang Z, Panagiotou OA, Teras LR, Monnereau A, Wong Doo N, Machiela MJ, Skibola CF, Slager SL, Salles G, Camp NJ, Bracci PM, Nieters A, Vermeulen RCH, Vijai J, Smedby KE, Zhang Y, Vajdic CM, Cozen W, Spinelli JJ, Hjalgrim H, Giles GG, Link BK, Clavel J, Arslan AA, Purdue MP, Tinker LF, Albanes D, Ferri GM, Habermann TM, Adami HO, Becker N, Benavente Y, Bisanzi S, Boffetta P, Brennan P, Brooks-Wilson AR, Canzian F, Conde L, Cox DG, Curtin K, Foretova L, Gapstur SM, Ghesquière H, Glenn M, Glimelius B, Jackson RD, Lan Q, Liebow M, Maynadie M, McKay J, Melbye M, Miligi L, Milne RL, Molina TJ, Morton LM, North KE, Offit K, Padoan M, Patel AV, Piro S, Ravichandran V, Riboli E, de Sanjose S, Severson RK, Southey MC, Staines A, Stewart C, Travis RC, Weiderpass E, Weinstein S, Zheng T, Chanock SJ, Chatterjee N, Rothman N, Birmann BM, Cerhan JR, Berndt SI. Genetically Determined Height and Risk of Non-hodgkin Lymphoma. *Front Oncol* 2020; 9: 1539. doi: 10.3389/fonc.2019.01539. eCollection 2019. PMID: 32064237 (IF 4.848)
99. Muratov S, Canelo-Aybar C, Tarride JE, Alonso-Coello P, Dimitrova N, Borisch B, Castells X, Duffy SW, Fitzpatrick P, Follmann M, Giordano L, Hofvind S, Lebeau A, Quinn C, Torresin A, Vialli C, Siesling S, Ponti A, Giorgi Rossi P, Schünemann H, Nyström L, Broeders M; ECIBC contributor group. Monitoring and evaluation of breast cancer screening programmes: selecting candidate performance indicators. *BMC Cancer* 2020; 20: 795. doi: 10.1186/s12885-020-07289-z. PMID: 32831048 (IF 3.15)
100. Naudin S, Viallon V, Hashim D, Freisling H, Jenab M, Weiderpass E, Perrier F, McKenzie F, Bueno-de-Mesquita HB, Olsen A, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Mancini FR, Rebours V, Boutron-Ruault MC, Katzke V, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Peppas E, Karakatsani A, Trichopoulou A, Pala V, Masala G, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, May AM, van Gils CH, Rylander C, Borch KB, Chirlaque López MD, Sánchez MJ, Ardanaz E, Quirós JR, Amiano Exezarreta P, Sund M, Drake I, Regnér S, Travis RC, Wareham N, Aune D, Riboli E, Gunter MJ, Duell EJ, Brennan P, Ferrari P. Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 975-986. doi: 10.1007/s10654-019-00559-6. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31564045 (IF 7.135)
101. Oddone E, Bollon J, Nava CR, Bugani M, Consonni D, Marinaccio A, Magnani C, Barone-Adesi F. Predictions of Mortality from Pleural Mesothelioma in Italy After the Ban of Asbestos Use. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 607. Published 2020 Jan 17. doi:10.3390/ijerph17020607. PMID: 31963601 (IF 2.849)
102. Oddone E, Bollon J, Nava CR, Minelli G, Imbriani M, Consonni D, Marinaccio A, Magnani C, Barone-Adesi F. Forecast of Malignant Peritoneal Mesothelioma Mortality in Italy up to 2040. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 18: 160. doi: 10.3390/ijerph18010160. PMID: 33379304 (IF 2.849)
103. Pagano E, Castiglione A, Scozzari G, La Valle G, Angelone L, Agabiti N, Scarmozzino A, Ciccone G. Audit and Feedback approach in the CoViD-19 emergency: adaptation of the EASY-NET project in the AOU Città della Salute e della Scienza of Turin. *Recenti Prog Med* 2020; 111: 487-491. doi: 10.1701/3421.34061. PMID: 32914776 Italian. (IF 0.320)
104. Pagano E, Konings SRA, Di Cuonzo D, Rosato R, Bruno G, van der Heijden AA, Beulens J, Slieker R, Leal J, Feenstra TL. Prediction of mortality and major cardiovascular complications in type 2 diabetes: External validation of UK Prospective Diabetes Study outcomes model version 2 in two European observational cohorts. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec 29. doi: 10.1111/dom.14311. Online ahead of print. PMID: 33377255 (IF: 5.900)
105. Paggi S, Radaelli F, Senore C, Maselli R, Amato A, Andrisani G, Di Matteo F, Cecinato P, Grillo S, Sereni G, Sassatelli R, Manfredi G, Alicante S, Buscarini E, Canova D, Milan L, Pallini P, Iwatate M, Rondonotti E, Repici A, Hassan C. Linked-color imaging versus white-light colonoscopy in an organized colorectal cancer screening program. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 723-730. doi: 10.1016/j.gie.2020.05.044. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502550 (IF 6.890)
106. Parasiliti-Caprino M, Lucatello B, Lopez C, Burrello J, Maletta F, Mistrangelo M, Migliore E, Tassone F, La Grotta A, Pia A, Reimondo G, Giordano R, Giraudo G, Piovesan A, Ciccone G, Deandreis D, Limone P, Orlandi F, Borretta G, Volante M, Mulatero P, Papotti M, Aimaretti G, Terzolo M, Morino M, Pasini B, Veglio F, Ghigo E, Arvat E, Maccario M. Predictors of recurrence of pheochromocytoma and paraganglioma: a multicenter study in Piedmont, Italy. *Hypertens Res* 2020; 43: 500-510. doi: 10.1038/s41440-019-0339-y. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31586159 (IF 2.941)

107. Pasqual E, Castaño-Vinyals G, Thierry-Chef I, Kojimahara N, Sim MR, Kundi M, Krewski D, Momoli F, Lacour B, Remen T, Radon K, Weinmann T, Petridou E, Moschovi M, Dikshith R, Sadetski S, Maule M, Farinotti M, Ha M, 't Mannetje A, Alguacil J, Aragonés N, Vermeulen R, Kromhout H, Cardis E. Exposure to Medical Radiation during Fetal Life, Childhood and Adolescence and Risk of Brain Tumor in Young Age: Results from The MOBI-Kids Case-Control Study. *Neuroepidemiology* 2020; 54: 343-355. doi: 10.1159/000506131. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32200380 (IF 2.186)
108. Pasquero G, Surace A, Ponti A, Bortolini M, Tota D, Mano MP, Arisio R, Benedetto C, Baù MG. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *In Vivo* 2020; 34: 909-915. doi: 10.21873/invivo.11857. PMID: 32111803 (IF 1.541)
109. Pecere S, Senore C, Hassan C, Riggi E, Segnan N, Pennazio M, Sprujievnik T, Rondonotti E, Baccarin A, Quintero E, de Ganzo ZA, Costamagna G, Spada C. Accuracy of colon capsule for advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 406-414.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.09.041. PMID: 31629719 (IF 6.890)
110. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, Ghigo E, Bo S. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21: 17-33. doi: 10.1007/s11154-019-09524-w. PMID: 31808043 (IF 6.192)
111. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, Ghigo E, Bo S. Correction to: Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21: 35. doi: 10.1007/s11154-020-09542-z. PMID: 32072363 (IF 6.192)
112. Perez-Cornago A, Huybrechts I, Appleby PN, Schmidt JA, Crowe FL, Overvad K, Tjønneland A, Kühn T, Katzke V, Trichopoulos A, Karakatsani A, Peppas E, Grioni S, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Larrañaga N, Sánchez MJ, Quirós JR, Ardanaz E, Chirlaque MD, Agudo A, Bjartell A, Wallström P, Chajes V, Tsilidis KK, Aune D, Riboli E, Travis RC, Key TJ. Intake of individual fatty acids and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2020; 146: 44-57. doi:10.1002/ijc.32233. PMID: 30807653 (IF 5.145)
113. Pernice S, Castagno P, Marcotulli L, Maule MM, Richiardi L, Moirano G, Sereno M, Cordero F, Beccuti M. Impacts of reopening strategies for COVID-19 epidemic: a modeling study in Piedmont region. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 798. doi: 10.1186/s12879-020-05490-w. PMID: 33115434 (IF 1.392)
114. Peters S, Gallo V, Vineis P, Middleton LT, Forsgren L, Sacerdote C, Sieri S, Kyrozi A, Chirlaque MD, Zamora-Ros R, Hansson O, Petersson J, Katzke V, Kühn T, Mokoroa O, Masala G, Ardanaz E, Panico S, Bergmann MM, Key TJ, Weiderpass E, Ferrari P, Vermeulen R. Alcohol Consumption and Risk of Parkinson's Disease: Data from a Large Prospective European Cohort. *Mov Disord* 2020; 35: 1258-1263. doi: 10.1002/mds.28039. Epub 2020 May 1. PMID: 32357270 (IF 8.679)
115. Philips EM, Santos S, Trasande L, Aurrekoetxea JJ, Barros H, von Berg A, Bergström A, Bird PK, Brescianini S, Ni Chaoimh C, Charles MA, Chatzi L, Chevrier C, Chrousos GP, Costet N, Criswell R, Crozier S, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, van Gelder MMHJ, Georgiu V, Godfrey KM, Gori D, Hanke W, Heude B, Hryhorczuk D, Iñiguez C, Inskip H, Karvonen AM, Kenny LC, Kull I, Lawlor DA, Lehmann I, Magnus P, Manios Y, Melén E, Mommers M, Morgen CS, Moschonis G, Murray D, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Oken E, Oostvogels AJJM, Papadopoulou E, Pekkanen J, Pizzi C, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Rusconi F, Santos AC, Sørensen TIA, Standl M, Stoltenberg C, Sunyer J, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Vrijkotte TGM, Wright J, Zvinchuk O, Gaillard R, Jaddoe VVW. Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: An individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births. *PLoS Med* 2020; 17: e1003182. doi: 10.1371/journal.pmed.1003182. eCollection 2020 Aug. PMID: 32810184 (IF 10.500)
116. Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, Seguí E, Aguilar-Company J, Carbó A, Bruna R, Bower M, Rizzo G, Benafif S, Carmona C, Chopra N, Cruz CA, D'Avanzo F, Evans JS, Galazi M, Garcia-Fructuoso I, Dalla Pria A, Newsom-Davis T, Ottaviani D, Patriarca A, Reyes R, Sharkey R, Sng CCT, Wong YNS, Ferrante D, Scotti L, Avanzi GC, Bellan M, Castello LM, Marco-Hernández J, Mollà M, Pirisi M, Ruiz-Camps I, Sainaghi PP, Gaidano G, Brunet J, Taberner J, Prat A, Gennari A. Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe. *Cancers (Basel)* 2020; 12: E1841. doi: 10.3390/cancers12071841. PMID: 32650523 (IF 6.126)
117. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng C, Salazar R, Bertuzzi A, Brunet J, Mesia R, Seguí E, Biello F, Generali D, Grisanti S, Rizzo G, Libertini M, Maconi A, Harbeck N, Vincenzi B, Bertulli R, Ottaviani D, Carbo A, Bruna R, Benafif S, Marrari A, Wuerstlein R, Carmona-Garcia MC, Chopra N, Tondini C, Mirallas O, Tovazzi V, Betti M, Provenzano S, Fotia V, Cruz CA, Dalla Pria A, D'Avanzo F, Evans JS, Saoudi-Gonzalez N, Felip E, Galazi M, Garcia-Fructuoso I, Lee AJX, Newsom-Davis T, Patriarca A, Garcia-Illescas D, Reyes R, Dileo P, Sharkey R, Wong YNS, Ferrante D, Marco-Hernandez J, Sureda A, Maluquer C, Ruiz-Camps I, Gaidano G, Rimassa L, Chiudinelli L, Izuzquiza M, Cabrita A, Franchi M, Santoro A, Prat A, Taberner J, Gennari A. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov* 2020; 10: 1465-74. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0773. Online ahead of print. PMID: 32737082 (IF 29.497)

118. Pivetta E, Girard E, Locascio F, Lupia E, Martin JD, Stone M. Self-Performed Lung Ultrasound for Home Monitoring of a Patient Positive for Coronavirus Disease 2019. *Chest* 2020; 158: e93-e97. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.604. PMID: 32892893 (IF 9.657)
119. Pivetta E, Goffi A, Tizzani M, Locatelli SM, Porrino G, Losano I, Leone D, Calzolari G, Vesan M, Steri F, Ardito A, Capuano M, Gelardi M, Silvestri G, Dutto S, Avolio M, Cavallo R, Bartalucci A, Paglieri C, Morello F, Richiardi L, Maule MM, Lupia E; Molinette MedUrg Group on Lung Ultrasound. Lung Ultrasonography for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2020;S0196-0644(20)31269-5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.10.008. Online ahead of print. PMID: 33461884 (IF 5.799)
120. Pizzato M, Carioli G, Rosso S, Zanetti R, La Vecchia C. The impact of selected risk factors among breast cancer molecular subtypes: a case-only study. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 184: 213-220. doi: 10.1007/s10549-020-05820-1. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851454 (IF 3.831)
121. Pizzato M, Carioli G, Rosso S, Zanetti R, Negri E, La Vecchia C. Cigarettes smoking and androgen receptor-positive breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2020 Dec 23; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000661. Online ahead of print. PMID: 33369948 (IF 7.275)
122. Pizzi C, Popovic M, Isaevska E, Rusconi F, Moirano G, Merletti F, Richiardi L. Socioeconomic inequalities in reproductive outcomes in the Italian NINFEA birth cohort and the Piedmont Birth Registry. *Epidemiol Prev* 2020; 44: 136-141. doi: 10.19191/EP20.5-6.S1.P136.083. PMID: 33415956 (IF 1.071)
123. Pizzi C, Richiardi M, Charles MA, Heude B, Lanoe JL, Lioret S, Brescianini S, Toccaceli V, Vrijheid M, Merletti F, Zugna D, Richiardi L. Measuring Child Socio-Economic Position in Birth Cohort Research: The Development of a Novel Standardized Household Income Indicator. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1700. doi: 10.3390/ijerph17051700. PMID: 32150940 (IF 2.849)
124. Ponti A, Basu P, Ritchie D, Anttila A, Carvalho AL, Senore C, Mallafré-Larrosa M, Piccinelli C, Ronco G, Soerjomataram I, Primic-Zakelj M, Dillner J, Elfström MK, Lönnberg S, Vale DB, Tomatis M, Armaroli P, Giordano L, Sankaranarayanan R, Segnan N. Key issues that need to be considered while revising the current Annex of the European Council Recommendation (2003) on cancer screening. *Int J Cancer* 2020; 147: 9-13. doi: 10.1002/ijc.32885. Epub 2020 Feb 26. PMID: 31970768 (IF 5.145)
125. Popovic M, Fiano V, Isaevska E, Moccia C, Trevisan M, Rusconi F, De Marco L, Polidoro S, Merletti F, Pizzi C, Richiardi L. Determination of saliva epigenetic age in infancy, and its association with parental socio-economic characteristics and pregnancy outcomes. *J Dev Orig Health Dis* 2020 May 26: 1-9. doi: 10.1017/S2040174420000380. Online ahead of print. PMID: 32452337 (IF 2.456)
126. Preti M, Rosso S, Micheletti L, Libero C, Sobrato I, Giordano L, Busso P, Gallio N, Cosma S, Bevilacqua F, Benedetto C. Risk of HPV-related extra-cervical cancers in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer* 2020; 20: 972. doi: 10.1186/s12885-020-07452-6. PMID: 33028248 (IF 3.150)
127. Priaux J, Turnbull E, Heijnsdijk E, Csanádi M, Senore C, de Koning HJ, McKee M. The influence of health systems on breast, cervical and colorectal cancer screening: an overview of systematic reviews using health systems and implementation research frameworks. *J Health Serv Res Policy* 2020; 25: 49-58. doi:10.1177/1355819619842314. PMID: 31284772 (IF 1.780)
128. Quarello P, Garelli E, Carando A, Cillario R, Brusco A, Giorgio E, Ferrante D, Corti P, Zecca M, Luciani M, Pierri F, Putti MC, Cantarini ME, Farruggia P, Barone A, Cesaro S, Russo G, Fagioli F, Dianzani I, Ramenghi U; AIEOP working group on Diamond Blackfan Anaemia. A 20-year long term experience of the Italian Diamond-Blackfan Anaemia Registry: RPS and RPL genes, different faces of the same disease? *Br J Haematol* 2020; 190: 93-104. doi: 10.1111/bjh.16508. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32080838 (IF 5.518)
129. Rabeneck L, Chiu HM, Senore C. International Perspective on the Burden of Colorectal Cancer and Public Health Effects. *Gastroenterology* 2020; 158: 447-452. doi:10.1053/j.gastro.2019.10.007. PMID: 31622620 (IF 15.130)
130. Reulen RC, Wong KF, Bright CJ, Winter DL, Alessi D, Allodji RM, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, Byrne J, Feijen EA, Fidler-Benaoudia MM, Diallo I, Garwicz S, Grabow D, Gudmundsdottir T, Guha J, Haddy N, Høgsholt S, Jankovic M, Kaatsch P, Kaiser M, Kuonen R, Linge H, Øfstaas H, Ronckers CM, Hau EM, Skinner R, van Leeuwen FE, Teepen JC, Veres C, Zrafi W, Debiche G, Llanas D, Terenziani M, Vu-Bezin G, Wesenberg F, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki PM, Zadavec Zaletel L, Kuehni CE, Winther JF, de Vathaire F, Kremer LC, Hjorth L, Hawkins MM. Risk of digestive cancers in a cohort of 69 460 five-year survivors of childhood cancer in Europe: the PanCareSurFup study. *Gut.* 2020 Nov 2;gutjnl-2020-322237. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322237. Online ahead of print. PMID: 33139271 (19.819)
131. Rigacci L, Puccini B, Broccoli A, Dona M, Gotti M, Evangelista A, Santoro A, Bonfichi M, Re A, Spina M, Botto B, Pulsoni A, Pagani C, Stelitano C, Salvi F, Nassi L, Mannelli L, Kovalchuk S, Gioia D, Zinzani PL. Clinical characteristics of interim-PET negative patients with a positive end PET from the prospective HD08-01 FIL study. *Ann Hematol* 2020; 99: 283-291. doi:10.1007/s00277-019-03889-3 PMID: 31872361 (IF 2.904)

132. Roberto A, Colombo C, Candiani G, Satolli R, Giordano L, Jaramillo L, Castagno R, Mantellini P, Falini P, Carnesciali E, Valenza M, Costa L, Campari C, Caroli S, Faggiano RC, Orione L, Belmessieri B, Marchiò V, Deandrea S, Silvestri A, Luciano D, Paci E, Mosconi P. A dynamic web-based decision aid to improve informed choice in organised breast cancer screening. A pragmatic randomised trial in Italy. *Br J Cancer* 2020; 123: 714-721. doi: 10.1038/s41416-020-0935-2. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32546834 (IF 5.791)
133. Rolandsson O, Hampe CS, Sharp SJ, Ardanaz E, Boeing H, Fagherazzi G, Mancini FR, Nilsson PM, Overvad K, Chirlaque MD, Dorransoro M, Gunter MJ, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Kühn T, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Sánchez MJ, Severi G, Spijkerman AMW, Tumino R, van der Schouw YT, Riboli E, Forouhi NG, Langenberg C, Wareham NJ. Autoimmunity plays a role in the onset of diabetes after 40 years of age. *Diabetologia* 2020; 63: 266–277. doi:10.1007/s00125-019-05016-3 PMID: 31713011 (IF 6.990)
134. Romagnolo A, Balestrino R, Imbalzano G, Ciccone G, Riccardini F, Artusi CA, Bozzali M, Ferrero B, Montalenti E, Montanaro E, Rizzone MG, Vaula G, Zibetti M, Lopiano L. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *J Neurol* 2020; 1-8. doi: 10.1007/s00415-020-10123-y. Online ahead of print. PMID: 32749601 (IF 3.956)
135. Rosato R, Di Cuonzo D, Ritorto G, Fanchini L, Bustreo S, Racca P, Pagano E. Tailoring chemotherapy supply according to patients' preferences: a quantitative method in colorectal cancer care. *Curr Med Res Opin* 2020; 36: 73-81. doi: 10.1080/03007995.2019.1670475. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31535573 (IF 2.271)
136. Rutter M, Bretthauer M, Hassan C, Jover R; WEO Surveillance Working Group. Principles for Evaluation of Surveillance after Removal of Colorectal Polyps: Recommendations from the World Endoscopy Organization. *Gastroenterology* 2020; 158: 1529-1533.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.052. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240700 (IF 15.130)
137. Saberi Hosnijeh F, Casabonne D, Nieters A, Solans M, Naudin S, Ferrari P, McKay JD, Benavente Y, Weiderpass E, Freisling H, Severi G, Boutron Ruault MC, Besson C, Agnoli C, Masala G, Sacerdote C, Tumino R, Huerta JM, Amiano P, Rodriguez-Barranco M, Bonet C, Barricarte A, Christakoudi S, Knuppel A, Bueno-de-Mesquita B, Schulze MB, Kaaks R, Canzian F, Späth F, Jerkeman M, Rylander C, Tjønneland A, Olsen A, Borch KB, Vermeulen R. Association between anthropometry and lifestyle factors and risk of B-cell lymphoma: An exposome-wide analysis. *Int J Cancer*. 2020 Oct 31. doi: 10.1002/ijc.33369. Online ahead of print. PMID: 33128820 (IF 5.145)
138. Sabo AA, Birolo G, Naccarati A, Dragomir MP, Aneli S, Allione A, Oderda M, Allasia M, Gontero P, Sacerdote C, Vineis P, Matullo G, Pardini B. Small Non-Coding RNA Profiling in Plasma Extracellular Vesicles of Bladder Cancer Patients by Next-Generation Sequencing: Expression Levels of miR-126-3p and piR-5936 Increase with Higher Histologic Grades. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1507. doi: 10.3390/cancers12061507. PMID: 32527011 (IF 6.126)
139. Sacerdote C, Castiglione A, Pagano E, Migliore E, Pivetta E, Auzzas GM, Brenstisci C, Brunetti F, Dafilé C, Gangemi M, Giacometti L, Gilardetti M, Martinis VH, Saccona F, Stura A, Turco D, Balestro C, Zozzoli S, Filandra U, Roggero S, Silvestre C, Scozzari G, Scaramozzino A, Ciccone G. Clinical and epidemiological characteristics associated with pneumonia at disease onset in patients admitted for COVID-19 to the Emergency Department of a large Hospital in Piedmont (North-Western Italy). *Epidemiol Prev* 2020; 44: 216-225. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.121. PMID: 33412813 (IF 1.071)
140. Sacerdote C, Mosso ML, Alessi D, Merletti F, Tagliabue G, D'Agostino A, Fabiano S, Savoia F, Piga P, Sessa M, Vetrano F, Gatta G, Maule M. An application of the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines in three population-based cancer registries: The case of central nervous tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28303. doi: 10.1002/pbc.28303. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301558 (IF 2.355)
141. Săftoiu A, Hassan C, Areia M, Bhutani MS, Bisschops R, Bories E, Cazacu IM, Dekker E, Deprez PH, Pereira SP, Senore C, Capocaccia R, Antonelli G, van Hooft J, Messmann H, Siersema PD, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2020; 52: 293-304. doi: 10.1055/a-1104-5245. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052404 (IF 7.341)
142. Sanikini H, Muller DC, Sophiea M, Rinaldi S, Agudo A, Duell EJ, Weiderpass E, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Cervenka I, Boeing H, Kaaks R, Kühn T, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Pala V, Palli D, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Skeie G, Rylander C, Chirlaque López MD, Sánchez MJ, Ardanaz E, Regnér S, Stocks T, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen RCH, Aune D, Tong TYN, Kliemann N, Murphy N, Chadeau-Hyam M, Gunter MJ, Cross AJ. Anthropometric and reproductive factors and risk of esophageal and gastric cancer by subtype and subsite: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 929–942. doi:10.1002/ijc.32386 PMID: 31050823 (IF 5.145)
143. Santos S, Maitre L, Warembourg C, Agier L, Richiardi L, Basagaña X, Vrijheid M. Applying the exposome concept in birth cohort research: a review of statistical approaches. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 193-204. doi: 10.1007/s10654-020-00625-4. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32221742 (IF 7.135)

144. Schiara LAM, Moirano G, Grosso E, Richiardi L, Tibaldi M, Spertino E, Vezza C, Isaia GC, Massaia M, D'Amelio P. Hyponatremia, Hypokalemia, and Fragility Fractures in Old Patients: More than an Association? *Calcif Tissue Int* 2020; 106: 599-607. doi: 10.1007/s00223-020-00675-6. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32076748 (IF 3.423)
145. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, Adami HO, Baglietto L, Bernstein L, Bertrand KA, Boutron-Ruault MC, Chen Y, Connor AE, Dossus L, Eliassen AH, Giles GG, Gram IT, Hankinson SE, Kaaks R, Key TJ, Kirsh VA, Kitahara CM, Larsson SC, Linet M, Ma H, Milne RL, Ozasa K, Palmer JR, Riboli E, Rohan TE, Sacerdote C, Sadakane A, Sund M, Tamimi RM, Trichopoulou A, Ursin G, Visvanathan K, Weiderpass E, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Sandler DP, Swerdlow AJ. Adult weight change and premenopausal breast cancer risk: A prospective pooled analysis of data from 628,463 women [published online ahead of print, 2020 Feb 3]. *Int J Cancer* 2020; 147: 1306-1314. doi: 10.1002/ijc.32892. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32012248 (IF 5.145)
146. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, Broeders M, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Canelo-Aybar C, Warman S, Mansel R, Sardanelli F, Parmelli E, Gräwingholt A, Saz-Parkinson Z; European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines [published online ahead of print, 2019 Nov 26]. *Ann Intern Med* 2020; 172: 46-56. doi: 10.7326/M19-2125. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31766052 (IF 21.317)
147. Senore C, Zappa M, Campari C, Crotta S, Armaroli P, Arrigoni A, Cassoni P, Colla R, Fracchia M, Gili F, Grazzini G, Lolli R, Menozzi P, Orione L, Polizzi S, Rapi S, Riggi E, Rubeca T, Sassatelli R, Visioli C, Segnan N. Faecal haemoglobin concentration among subjects with negative FIT results is associated with the detection rate of neoplasia at subsequent rounds: a prospective study in the context of population based screening programmes in Italy. *Gut* 2020; 69: 523-530. doi:10.1136/gutjnl-2018-318198. PMID: 31455608 (IF 19.819)
148. Senore C, Zorzi M. Do We Need a New Paradigm for Assessing the Accuracy of Fecal Immunochemical Test Screening? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2873-2875. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.008. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32289539 (IF 8.549)
149. Serra M, Li AQ, Cataliotti L, Cianchetti E, Corsi F, De Vita R, Fabiocchi L, Fortunato L, Friedman D, Klinger M, Marotti L, Murgo R, Ponti A, Roncella M, Del Turco MR, Rinaldi S, Surace A, Taffurelli M, Tinterri C, Tomatis M, Mano MP; authors are grateful to. Aesthetic results following breast cancer surgery: A prospective study on 6515 cases from ten Italian Senonetwork breast centers. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1861-1866. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.036. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32723610 (IF 3.959)
150. Seyed Khoei N, Jenab M, Murphy N, Banbury BL, Carreras-Torres R, Viallon V, Kühn T, Bueno-de-Mesquita B, Aleksandrova K, Cross AJ, Weiderpass E, Stepien M, Bulmer A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Severi G, Carbonnel F, Katzke V, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Karakatsani A, Martimianaki G, Palli D, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Skeie G, Merino S, Bonet C, Rodríguez-Barranco M, Gil L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Myte R, Hulthén J, Perez-Cornago A, Aune D, Tsilidis KK, Albanes D, Baron JA, Berndt SI, Béziau S, Brenner H, Campbell PT, Casey G, Chan AT, Chang-Claude J, Chanock SJ, Cotterchio M, Gallinger S, Gruber SB, Haile RW, Hampe J, Hoffmeister M, Hopper JL, Hsu L, Huyghe JR, Jenkins MA, Joshi AD, Kampman E, Larsson SC, Le Marchand L, Li CI, Li L, Lindblom A, Lindor NM, Martin V, Moreno V, Newcomb PA, Offit K, Ogino S, Parfrey PS, Pharoah PDP, Rennert G, Sakoda LC, Schafmayer C, Schmit SL, Schoen RE, Slattery ML, Thibodeau SN, Ulrich CM, van Duynhoven FJB, Weigl K, Weinstein SJ, White E, Wolk A, Woods MO, Wu AH, Zhang X, Ferrari P, Anton G, Peters A, Peters U, Gunter MJ, Wagner KH, Freisling H. Circulating bilirubin levels and risk of colorectal cancer: serological and Mendelian randomization analyses. *BMC Med* 2020; 18: 229. doi: 10.1186/s12916-020-01703-w. PMID: 32878631 (IF 6.782)
151. Sieri S, Agnoli C, Grioni S, Weiderpass E, Mattiello A, Sluijs I, Sanchez MJ, Jakobsen MU, Sweeting M, van der Schouw YT, Nilsson LM, Wennberg P, Katzke VA, Kühn T, Overvad K, Tong TYN, Conchi MI, Quirós JR, García-Torrecillas JM, Mokoroa O, Gómez JH, Tjønneland A, Sonestedt E, Trichopoulou A, Karakatsani A, Valanou E, Boer JMA, Verschuren WMM, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Madika AL, Bergmann MM, Schulze MB, Ferrari P, Freisling H, Lennon H, Sacerdote C, Masala G, Tumino R, Riboli E, Wareham NJ, Danesh J, Forouhi NG, Butterworth AS, Krogh V. Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: a pan-European cohort study. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 631-643. doi: 10.1093/ajcn/nqaa157. PMID: 32619242 (IF 6.766)
152. Silvestri S, Ferrante D, Giovannini A, Grassi F, Carofalo S, Ferrara R, Magnani C, Mirabelli D. Asbestos Exposure of Chrysotile Miners and Millers in Balangero, Italy. *Ann Work Expo Health* 2020; 64: 636-644. doi: 10.1093/annweh/wxaa045. PMID: 32358603 (IF 0.716)
153. Solans M, Benavente Y, Saez M, Agudo A, Jakszyn P, Naudin S, Hosnijeh FS, Gunter M, Huybrechts I, Ferrari P, Besson C, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Lasheras C, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Schmidt JA, Vineis P, Riboli E, Trichopoulou A, Karakatsani A, Valanou E, Masala G, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Skeie G, Weiderpass E, Jerkeman M, Dias JA, Späth F, Nilsson LM, Dahm CC, Overvad K, Petersen KEN, Tjønneland A, de Sanjose S, Vermeulen R, Nieters A, Casabonne D. Inflammatory potential of diet and

- risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Nutr* 2020; 59: 813-823. doi: 10.1007/s00394-019-01947-0. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30903361 (IF 4.664)
154. Spadea T, Pacelli B, Ranzi A, Galassi C, Rusciani R, Demaria M, Caranci N, Michelozzi P, Cerza F, Davoli M, Forastiere F, Cesaroni G. An Italian Network of Population-Based Birth Cohorts to Evaluate Social and Environmental Risk Factors on Pregnancy Outcomes: The LEAP Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E3614. doi: 10.3390/ijerph17103614. PMID: 32455694 (IF 2.849)
 155. Taylor K, Elhakeem A, Nader JLT, Yang T, Isaevska E, Richiardi L, Vrijkotte T, de Moira AP, Murray DM, Finn D, Mason D, Wright J, Oddie S, Roeleveld N, Harris JR, Andersen AN, Caputo M, Lawlor DA. The effect of maternal pre-/early-pregnancy BMI and pregnancy smoking and alcohol on congenital heart diseases: a parental negative control study. medRxiv. 2020 Nov 4:2020.09.29.20203786. doi: 10.1101/2020.09.29.20203786. Preprint. PMID: 33173887
 156. Thayalasekaran S, Frazzoni L, Antonelli G, Fuccio L, Radaelli F, Andrealli A, Senore C, Repici A, Hassan C, Bhandari P. Endoscopic technological innovations for neoplasia detection in organized colorectal cancer screening programs: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 840-847.e9. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.046. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32590053 (IF 6.890)
 157. Trama A, Proto C, Signorelli D, Garassino MC, Lo Russo G, Ganzinelli M, Prelaj A, Mensi C, Gangemi M, Gennaro V, Chellini E, Caldarella A, Angelillo IF, Ascoli V, Pascucci C, Tagliabue G, Cusimano R, Bella F, Falcini F, Merler E, Masanotti G, Ziino A, Michiara M, Gola G, Storch C, Mangone L, Vitale MF, Cirilli C, Tumino R, Scuderi T, Fanetti AC, Piffer S, Tiseo M, Gatta G, Botta L; LUME study WG. Treatment patterns among patients with malignant pleural mesothelioma: An Italian, population-based nationwide study. *Thorac Cancer* 2020; 11: 1661-1669. doi: 10.1111/1759-7714.13456. Epub 2020 May 4. PMID: 32364316 (IF 2.610)
 158. Uberti F, Morsanuto V, Ruga S, Galla R, Farghali M, Notte F, Bozzo C, Magnani C, Nardone A, Molinari C. Study of Magnesium Formulations on Intestinal Cells to Influence Myometrium Cell Relaxation. *Nutrients* 2020; 12: 573. doi: 10.3390/nu12020573. PMID: 32098378 (IF 4.546)
 159. Viganò L, Torzilli G, Aldrighetti L, Ferrero A, Troisi R, Figueras J, Cherqui D, Adam R, Kokudo N, Hasegawa K, Guglielmi A, Majno P, Toso C, Krawczyk M, Abu Hilal M, Pinna AD, Cescon M, Giuliante F, De Santibanes E, Costa-Maia J, Pawlik T, Urbani L, Zugna D; CLISCO group. Stratification of Major Hepatectomies According to Their Outcome: Analysis of 2212 Consecutive Open Resections in Patients Without Cirrhosis. *Ann Surg* 2020 Sep 10. doi: 10.1097/SLA.0000000000004338. Online ahead of print. PMID: 32925253 (IF 10.130)
 160. Viora E, Piovano E, Baima Poma C, Cotrino I, Castiglione A, Cavallero C, Sciarrone A, Bastonero S, Iskra L, Zola P. The ADNEX model to triage adnexal masses: An external validation study and comparison with the IOTA two-step strategy and subjective assessment by an experienced ultrasound operator. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 247: 207-211. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.022. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32146226 (IF 1.868)
 161. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, Zilioli VR, Rusconi C, Hohaus S, Sciarra R, Re A, Tecchio C, Chiappella A, Marin-Niebla A, McCulloch R, Gini G, Perrone T, Nassi L, Pennese E, Stefani PM, Cox MC, Bozzoli V, Fabbri A, Polli V, Ferrero S, Celis MIA, Sica A, Petrucci L, Arcaini L, Rule S, Krampera M, Vitolo U, Balzarotti M. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* 2020 Aug 11. doi: 10.1038/s41375-020-01013-3. Online ahead of print. PMID: 32782382 (IF 8.665)
 162. Ward SV, Gibbs DC, Orlow I, Thomas NE, Kanetsky PA, Luo L, Cust AE, Anton-Culver H, Gruber SB, Gallagher RP, Rosso S, Zanetti R, Dwyer T, Begg CB, Berwick M; GEM Study Group. Association of IRF4 single-nucleotide polymorphism rs12203592 with melanoma-specific survival. *Br J Dermatol* 2020; 183: 163-165. doi: 10.1111/bjd.18881. Epub 2020 Feb 19. PMID: 31958143 (IF 7.00)
 163. Wedekind R, Kiss A, Keski-Rahkonen P, Viallon V, Rothwell JA, Cross AJ, Rostgaard-Hansen AL, Sandanger TM, Jakszyn P, Schmidt JA, Pala V, Vermeulen R, Schulze MB, Kühn T, Johnson T, Trichopoulou A, Peppas E, La Vecchia C, Masala G, Tumino R, Sacerdote C, Wittenbecher C, de Magistris MS, Dahm CC, Severi G, Mancini FR, Weiderpass E, Gunter MJ, Huybrechts I, Scalbert A. A metabolomic study of red and processed meat intake and acylcarnitine concentrations in human urine and blood. *Am J Clin Nutr* 2020; 112: 381-388. doi: 10.1093/ajcn/nqaa140. PMID: 32492168 (IF 6.766)
 164. Wood RP, Heyworth JS, McCarthy NS, Mauguen A, Berwick M, Thomas NE, Millward MJ, Anton-Culver H, Cust AE, Dwyer T, Gallagher RP, Gruber SB, Kanetsky PA, Orlow I, Rosso S, Moses EK, Begg CB, Ward SV. Association of Known Melanoma Risk Factors with Primary Melanoma of the Scalp and Neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 2203-2210. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0595. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32856602 (IF 4.561)
 165. Zamora-Ros R, Cayssials V, Franceschi S, Kyrø C, Weiderpass E, Hennings J, Sandström M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Truong T, Mancini FR, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Trichopoulou A, Karakatsani A, Martimianaki G, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Colorado-Yohar SM, Ardanaz E, Almquist M, Ericson U, Bueno-de-Mesquita HB, Vermeulen R, Schmidt JA, Byrnes G,

- Scalbert A, Agudo A, Rinaldi S. Polyphenol intake and differentiated thyroid cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2020; 146: 1841-1850. doi: 10.1002/ijc.32589. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31342519 (IF 5.145)
166. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, Pettersson A. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol* 2020; 77: 180-188. doi:10.1016/j.eururo.2019.09.027. PMID: 31606332 (IF 17.947)
167. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, Pettersson A. Corrigendum re "Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study" [*Eur Urol* 2020;77:180-8]. *Eur Urol* 2020; 78: e45-e47. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.016. Epub 2020 May 5. PMID: 32386780 (IF 17.947)
168. Zheng JS, Luan J, Sofianopoulou E, Sharp SJ, Day FR, Imamura F, Gundersen TE, Lotta LA, Sluijs I, Stewart ID, Shah RL, van der Schouw YT, Wheeler E, Ardanaz E, Boeing H, Dorransoro M, Dahm CC, Dimou N, El-Fatouhi D, Franks PW, Fagherazzi G, Grioni S, Huerta JM, Heath AK, Hansen L, Jenab M, Jakszyn P, Kaaks R, Kühn T, Khaw KT, Laouali N, Masala G, Nilsson PM, Overvad K, Olsen A, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Rodríguez-Barranco M, Sacerdote C, Spijkerman AMW, Tong TYN, Tumino R, Tsilidis KK, Danesh J, Riboli E, Butterworth AS, Langenberg C, Forouhi NG, Wareham NJ. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D metabolites and type 2 diabetes in European populations: A meta-analysis and Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 2020; 17: e1003394. doi: 10.1371/journal.pmed.1003394. eCollection 2020 Oct. PMID: 33064751 (IF 10.500)
169. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, Veerus P, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM; EU-TOPIA consortium. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 191-206. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.010. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932175 (IF 7.275)
170. Zielonke N, Kregting LM, Heijnsdijk EAM, Veerus P, Heinävaara S, McKee M, de Kok IMCM, de Koning HJ, van Ravesteyn NT; EU-TOPIA collaborators. The potential of breast cancer screening in Europe. *Int J Cancer* 2020 Jul 19. doi: 10.1002/ijc.33204. Online ahead of print. PMID: 32683673 (IF 5.145)
171. Zorzi M, Hassan C, Senore C, Capodaglio G, Turrin A, Narne E, Mussato A, Rizzato S, Chinellato E, Zamberlan S, Repici A, Rugge M. Interval colorectal cancers after negative faecal immunochemical test in a 13-year screening programme. *J Med Screen* 2020 May 11:969141320918613. doi: 10.1177/0969141320918613. Online ahead of print. PMID: 32393153 (IF 1.897)
172. Zumel-Marne A, Kundi M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Petridou ET, Georgakis MK, Morales-Suárez-Varela M, Sadetzki S, Piro S, Nagrani R, Filippini G, Hutter HP, Dikshit R, Woehrer A, Maule M, Weinmann T, Krewski D, T Mannetje A, Momoli F, Lacour B, Mattioli S, Spinelli JJ, Ritvo P, Remen T, Kojimahara N, Eng A, Thurston A, Lim H, Ha M, Yamaguchi N, Mohipp C, Bouka E, Eastman C, Vermeulen R, Kromhout H, Cardis E. Clinical presentation of young people (10-24 years old) with brain tumors: results from the international MOBI-Kids study. *J Neurooncol* 2020; 147: 427-440. doi: 10.1007/s11060-020-03437-4. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32124185 (IF 3.267)

2020: 172 articoli - IF 913.094

Primi mesi 2021 - Aggiornamento 7 aprile 2021

1. Aleksandrova K, Reichmann R, Kaaks R, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Dahm CC, Eriksen AK, Tjønneland A, Artaud F, Boutron-Ruault MC, Severi G, Hüsing A, Trichopoulou A, Karakatsani A, Peppas E, Panico S, Masala G, Grioni S, Sacerdote C, Tumino R, Elias SG, May AM, Borch KB, Sandanger TM, Skeie G, Sánchez MJ, Huerta JM, Sala N, Gurrea AB, Quirós JR, Amiano P, Berntsson J, Drake I, van Guelpen B, Harlid S, Key T, Weiderpass E, Aglago EK, Cross AJ, Tsilidis KK, Riboli E, Gunter MJ. Development and validation of a lifestyle-based model for colorectal cancer risk prediction: the LiFeCRC score. *BMC Med* 2021; 19: 1. doi: 10.1186/s12916-020-01826-0. PMID: 33390155
2. Boccomini C, Ladetto M, Rigacci L, Puccini B, Rattotti S, Volpetti S, Ferrero S, Chiarenza A, Freilone R, Novo M, Corradini P, Nassi L, Rusconi C, Stelitano C, Bolis S, Marina Liberati A, Tucci A, Baldini L, Balzarotti M, Evangelista A, Ciccone G, Vitolo U. A brief rituximab, bendamustine, mitoxantrone (R-BM) induction followed by rituximab consolidation in elderly patients with advanced follicular lymphoma: a phase II study by the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol* 2021 Jan 21. doi: 10.1111/bjh.17283. Online ahead of print. PMID: 33476434
3. Bravi F, Lee YA, Hashibe M, Boffetta P, Conway DI, Ferraroni M, La Vecchia C, Edefonti V; INHANCE Consortium investigators. Lessons learned from the INHANCE consortium: An overview of recent results on head and neck cancer. *Oral Dis* 2021; 27: 73-93. doi: 10.1111/odi.13502. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32569410

4. Bucchi L, Mancini S, Crocetti E, Dal Maso L, Baldacchini F, Vattiato R, Giuliani O, Ravaioli A, Caldarella A, Carrozzi G, Ferretti S, Filiberti RA, Fusco M, Gatti L, Gili A, Magoni M, Mangone L, Mazzoleni G, Michiara M, Panato C, Piffer S, Piras D, Rosso S, Rugge M, Scala U, Tagliabue G, Tumino R, Stanganelli I, Falcini F. Mid-term trends and recent birth-cohort-dependent changes in incidence rates of cutaneous malignant melanoma in Italy. *Int J Cancer* 2021; 148: 835-844. doi: 10.1002/ijc.33259. Epub 2020 Aug 28. PMID: 33405292
5. Chiarioni G, Popa SL, Dalbeni A, Senore C, Leucuta DC, Baroni L, Fantin A. Vegan Diet Advice Might Benefit Liver Enzymes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: an Open Observational Pilot Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2021 Feb 4. doi: 10.15403/jgld-3064. Online ahead of print. PMID: 33548123
6. Christakoudi S, Pagoni P, Ferrari P, Cross AJ, Tzoulaki I, Muller DC, Weiderpass E, Freisling H, Murphy N, Dossus L, Turzanski Fortner R, Agudo A, Overvad K, Perez-Cornago A, Key TJ, Brennan P, Johansson M, Tjønneland A, Halkjaer J, Boutron-Ruault MC, Artaud F, Severi G, Kaaks R, Schulze MB, Bergmann MM, Masala G, Grioni S, Simeon V, Tumino R, Sacerdote C, Skeie G, Rylander C, Borch KB, Quirós JR, Rodriguez-Barranco M, Chirlaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Drake I, Stocks T, Häggström C, Harlid S, Ellingjord-Dale M, Riboli E, Tsilidis KK. Weight change in middle adulthood and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2021; 148: 1637-1651. doi: 10.1002/ijc.33339. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33038275
7. Conway DI, Hovanec J, Ahrens W, Ross A, Holcatova I, Lagiou P, Serraino D, Canova C, Richiardi L, Healy C, Kjaerheim K, Macfarlane GJ, Thomson P, Agudo A, Znaor A, Brennan P, Luce D, Menvielle G, Stucker I, Benhamou S, Ramroth H, Boffetta P, Vilensky M, Fernandez L, Curado MP, Menezes A, Daudt A, Koifman R, Wunsch-Filho V, Yuan-Chin AL, Hashibe M, Behrens T, McMahon AD. Occupational socioeconomic risk associations for head and neck cancer in Europe and South America: individual participant data analysis of pooled case-control studies within the INHANCE Consortium. *J Epidemiol Community Health* 2021 Feb 23; jech-2020-214913. doi: 10.1136/jech-2020-214913. Online ahead of print. PMID: 33622804
8. Dagnino S, Bodinier B, Guida F, Smith-Byrne K, Petrovic D, Whitaker MD, Haugdahl Nøst T, Agnoli C, Palli D, Sacerdote C, Panico S, Tumino R, Schulze MB, Johansson M, Keski-Rahkonen P, Scalbert A, Vineis P, Johansson M, Sandanger TM, Vermeulen RCH, Chadeau-Hyam M. Prospective identification of elevated circulating CDCP1 in patients years before onset of lung cancer. *Cancer Res* 2021 Feb 11; canres.3454.2020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3454. Online ahead of print. PMID: 33574093
9. De Censi A, Puntoni M, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, Ponti A, Pacquola MG, Falcini F, Gulisano M, Digennaro M, Cariello A, Cagossi K, Pinotti G, Lazzeroni M, Serrano D, Briata IM, Buttiron Webber T, Boni L, Bonanni B. Effect modifiers of low dose tamoxifen in a randomized trial in breast non-invasive disease. *Clin Cancer Res*. 2021 Feb 19; clincanres.4213.2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4213. Online ahead of print. PMID: 33608319
10. Gariazzo C, Carlino G, Silibello C, Tinarelli G, Renzi M, Finardi S, Pepe N, Barbero D, Radice P, Marinaccio A, Forastiere F, Michelozzi P, Viegi G, Stafoggia M; BEEP Collaborative Group. Impact of different exposure models and spatial resolution on the long-term effects of air pollution. *Environ Res* 2021; 192: 110351. doi: 10.1016/j.envres.2020.110351. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33130163
11. Ghiggia A, Bianco A, Castelli L, Baratta F, Birocco N, Scalfaferrri M, Milla P, Tesio V, Rosso S, Torta R, Brusa P, Cattel F. Adherence to oral chemotherapy: Evidence from a randomised clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021; 30: e13336. doi: 10.1111/ecc.13336. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33006220
12. Gini A, Buskermolen M, Senore C, Anttila A, Novak Mlakar D, Veerus P, Csanádi M, Jansen EEL, Zielonke N, Heinävaara S, Széles G, Segnan N, de Koning HJ, Lansdorp-Vogelaar I. Development and Validation of Three Regional Microsimulation Models for Predicting Colorectal Cancer Screening Benefits in Europe. *MDM Policy Pract* 2021; 6: 2381468320984974. doi: 10.1177/2381468320984974. eCollection 2021 Jan-Jun. PMID: 33598546
13. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzio S, Gillio-Tos A, De Marco L, Rizzolo R, Gustinucci D, Del Mistro A, Frayle H, Confortini M, Iossa A, Cesarini E, Bulletti S, Passamonti B, Gori S, Toniolo L, Barca A, Bonvicini L, Mancuso P, Venturelli F, Benevolo M; NTCC2 Working Group. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 292-300. doi: 10.1093/jnci/djaa105. PMID: 32745170
14. Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, Langendam M, McGarrigle H, Warman S, Rigau D, Alonso-Coello P, Broeders M, Graewingholt A, Posso M, Duffy S, Schünemann HJ; ECIBC Contributor Group. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer* 2021 Feb 18. doi: 10.1038/s41416-020-01247-z. Online ahead of print. PMID: 33597715
15. Isaevska E, Moccia C, Asta F, Cibella F, Gagliardi L, Ronfani L, Rusconi F, Stazi MA, Richiardi L. Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children: A systematic review. *Environ Res* 2021; 193: 110504. doi: 10.1016/j.envres.2020.110504. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33221306

16. Kho PF, Amant F, Annibaldi D, Ashton K, Attia J, Auer PL, Beckmann MW, Black A, Brinton L, Buchanan DD, Chanock SJ, Chen C, Chen MM, Cheng THT, Cook LS, Crous-Bous M, Czene K, De Vivo I, Dennis J, Dörk T, Dowdy SC, Dunning AM, Dürst M, Easton DF, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Friedenreich CM, García-Closas M, Gaudet MM, Giles GG, Goode EL, Gorman M, Haiman CA, Hall P, Hankinson SE, Hein A, Hillemanns P, Hodgson S, Hoivik EA, Holliday EG, Hunter DJ, Jones A, Kraft P, Krakstad C, Lambrechts D, Le Marchand L, Liang X, Lindblom A, Lissowska J, Long J, Lu L, Magliocco AM, Martin L, McEvoy M, Milne RL, Mints M, Nassir R, Otton G, Palles C, Pooler L, Proietto T, Rebbeck TR, Renner SP, Risch HA, Rübner M, Runnebaum I, Sacerdote C, Sarto GE, Schumacher F, Scott RJ, Setiawan VW, Shah M, Sheng X, Shu XO, Southey MC, Tham E, Tomlinson I, Trovik J, Turman C, Tyrer JP, Van Den Berg D, Wang Z, Wentzensen N, Xia L, Xiang YB, Yang HP, Yu H, Zheng W, Webb PM, Thompson DJ, Spurdle AB, Glubb DM, O'Mara TA. Mendelian randomization analyses suggest a role for cholesterol in the development of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2021; 148: 307-319. doi: 10.1002/ijc.33206. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32851660
17. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, Mian M, Tavarozzi R, Zanni M, Cavallo F, Di Rocco A, Stefoni V, Pagani C, Re A, Chiappella A, Balzarotti M, Zilioli VR, Gomes da Silva M, Arcaini L, Molinari AL, Ballerini F, Ferreri AJM, Puccini B, Benedetti F, Stefani PM, Narni F, Casaroli I, Stelitano C, Ciccone G, Vitolo U, Martelli M. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8: e34-e44. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30358-6. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33357480
18. Marinaccio A, Consonni D, Mensi C, Mirabelli D, Migliore E, Magnani C, Di Marzio D, Gennaro V, Mazzoleni G, Girardi P, Negro C, Romanelli A, Chellini E, Grappasonni I, Madeo G, Romeo E, Ascoli V, Carrozza F, Angelillo IF, Cavone D, Tumino R, Melis M, Curti S, Brandi G, Mattioli S, Iavicoli S; ReNaM Working Group. Authors' response: Mezei et al's "Comments on a recent case-control study of malignant mesothelioma of the pericardium and the tunica vaginalis testis". *Scand J Work Environ Health* 2021; 47: 87-89. doi: 10.5271/sjweh.3910. Epub 2020 Jul 7. PMID: 33388783
19. Massucco P, Fontana A, Mineccia M, Perotti S, Ciccone G, Galassi C, Giuffrida MC, Marino D, Monsellato I, Paris MK, Perinotti R, Racca P, Monagheddu C, Saccona F, Ponte E, Mistrangelo M, Santarelli M, Tomaselli F, Reddavid R, Birolo S, Calabrò M, Pipitone N, Panier Suffat L, Carrera M, Potente F, Brunetti M, Rimonda R, Adamo V, Piscioneri D, Cravero F, Serventi A, Giaminardi E, Mazza L, Bellora P, Colli F, De Rosa C, Battafarano F, Trapani R, Mellano A, Gibin E, Bellomo P. Prospective, randomised, multicentre, open-label trial, designed to evaluate the best timing of closure of the temporary ileostomy (early versus late) in patients who underwent rectal cancer resection and with indication for adjuvant chemotherapy: the STOMAD (STOMa closure before or after ADjuvant therapy) randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11: e044692. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044692. PMID: 33608405
20. Nazerian P, Morello F, Prota A, Betti L, Lupia E, Apruzzese L, Oddi M, Grosso F, Grifoni S, Pivetta E; ED COVID-19 Investigators. Diagnostic accuracy of physician's gestalt in suspected COVID-19. Prospective bicentric study. *Acad Emerg Med* 2021 Feb 12. doi: 10.1111/acem.14232. Online ahead of print. PMID: 33576155
21. Pavlidis N, Madry R, Peeters M, Sandrucci S, Markowska J, Peccatori F, Costa A, Eriksen JG, Ricardi U, Poetter R, Schrijvers D, Vermorken JB; in addition to a list of contributors. (Merletti F) ESO-ESSO-ESTRO Multidisciplinary Course in Oncology for Medical Students: 4 Years of Experience (2016-2019). *J Cancer Educ* 2021 Jan 2. doi: 10.1007/s13187-020-01947-3. Online ahead of print. PMID: 33387267
22. Pearce N, Moirano G, Maule M, Kogevinas M, Rodo X, Lawlor DA, Vandenbroucke J, Vandenbroucke-Grauls C, Polack FP, Custovic A. Does death from Covid-19 arise from a multi-step process? *Eur J Epidemiol* 2021; 36: 1-9. doi: 10.1007/s10654-020-00711-7. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33459897
23. Perez-Cornago A, Crowe FL, Appleby PN, Bradbury KE, Wood AM, Jakobsen MU, Johnson L, Sacerdote C, Steur M, Weiderpass E, Würtz AML, Kühn T, Katzke V, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Masala G, Tumino R, Panico S, Sluijs I, Skeie G, Imaz L, Petrova D, Quirós JR, Yohar SMC, Jakyszyn P, Melander O, Sonestedt E, Andersson J, Wennberg M, Aune D, Riboli E, Schulze MB, di Angelantonio E, Wareham NJ, Danesh J, Forouhi NG, Butterworth AS, Key TJ. Plant foods, dietary fibre and risk of ischaemic heart disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Epidemiol* 2021; 50: 212-222. doi: 10.1093/ije/dyaa155. PMID: 33245137
24. Rosato R, Pagano E, Giordano A, Farinotti M, Ponzio M, Veronese S, Confalonieri P, Grasso MG, Patti F, Solari A; PeNSAMI project. Living with severe multiple sclerosis: Cost-effectiveness of a palliative care intervention and cost of illness study. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 49: 102756. doi: 10.1016/j.msard.2021.102756. Online ahead of print. PMID: 33486403
25. Rosato R, Pagano E, Testa S, Zola P, di Cuonzo D. Missing data in longitudinal studies: Comparison of multiple imputation methods in a real clinical setting. *J Eval Clin Pract* 2021; 27: 34-41. doi: 10.1111/jep.13376. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101358
26. Sacchetto L, Rosso S, Comber H, Bouchardy C, Broganelli P, Galceran J, Hackl M, Katalinic A, Louwman M, Robsahm TE, Tryggvadottir L, Tumino R, Van Eycken E, Walsh PM, Zadnik V, Zanetti R. Skin melanoma deaths within 1 or 3 years from diagnosis in Europe. *Int J Cancer* 2021 Jan 26. doi: 10.1002/ijc.33479. Online ahead of print. PMID: 33497469

27. Scelo G, Maule MM, Richiardi L. Cancers emerging early in adulthood: Analysis of trends and patterns in European cancer registries. *Eur J Cancer* 2021; 143: 33-39. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.026. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33278772
28. Selby K, Senore C, Wong M, May FP, Gupta S, Liang PS. Interventions to ensure follow-up of positive fecal immunochemical tests: An international survey of screening programs. *J Med Screen* 2021; 28: 51-53. doi: 10.1177/0969141320904977. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32054392
29. Spinoni EG, Mennuni M, Rognoni A, Grisafi L, Colombo C, Lio V, Renda G, Foglietta M, Petrilli I, D'Ardes D, Sainaghi PP, Aimaretti G, Bellan M, Castello L, Avanzi GC, Corte FD, Krengli M, Pirisi M, Malerba M, Capponi A, Gallina S, Pierdomenico SD, Cipollone F, Patti G; COVID-UPO Clinical Team†. Contribution of Atrial Fibrillation to In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009375. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009375. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33591815
30. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Moen S, Spada C, Senore C, Hassan C, Pennazio M, Rondonotti E, Pecere S, Kuipers EJ, Spaander MCW. Colon capsule endoscopy in colorectal cancer screening: a systematic review. *Endoscopy* 2021 Jan 13. doi: 10.1055/a-1308-1297. Online ahead of print. PMID: 33440442
31. Wedekind R, Keski-Rahkonen P, Robinot N, Viallon V, Rothwell JA, Boutron-Ruault MC, Aleksandrova K, Wittenbecher C, Schulze MB, Halkjaer J, Rostgaard-Hansen AL, Kaaks R, Katzke V, Masala G, Tumino R, Santucci de Magistris M, Krogh V, Sacerdote C, Jakszyn P, Weiderpass E, Gunter MJ, Huybrechts I, Scalbert A. Pepper Alkaloids and Processed Meat Intake: Results from a Randomized Trial and the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *Mol Nutr Food Res* 2021 Feb 16:e2001141. doi: 10.1002/mnfr.202001141. Online ahead of print. PMID: 33592132
32. Zelic R, Giunchi F, Lianas L, Mascia C, Zanetti G, Andr n O, Fridfeldt J, Carlsson J, Davidsson S, Molinaro L, Vincent PH, Richiardi L, Akre O, Fiorentino M, Pettersson A. Interchangeability of light and virtual microscopy for histopathological evaluation of prostate cancer. *Sci Rep* 2021; 11: 3257. doi: 10.1038/s41598-021-82911-z. PMID: 33547336
33. Zorzi M, Hassan C, Battagello J, Antonelli G, Pantalena M, Bulighin G, Alicante S, Meggiato T, Rosa-Rizzotto E, Iacopini F, Luigiano C, Monica F, Arrigoni A, German  B, Valiante F, Mallardi B, Senore C, Grazzini G, Mantellini P. Adenoma detection by Endocuff-assisted versus standard colonoscopy in an organized screening program: the "ItaVision" Randomized Controlled Trial. *Endoscopy* 2021 Feb 1. doi: 10.1055/a-1379-6868. Online ahead of print. PMID: 33524994