

CURRENT RESEARCH PROJECTS: TABLE OF CONTENTS

PRIMARY PREVENTION AND DOCUMENTATION ON CARCINOGENS

| | | |
|-------|--|---------|
| 1.001 | Primary prevention: cancer cases potentially preventable in Piedmont and review of the effectiveness of intervention | pag. 13 |
| 1.002 | Database of carcinogenic agents | pag. 15 |
| 1.003 | Primary prevention: planning of anti smoking interventions in Piedmont | pag. 17 |
| 1.004 | DIANA (Diet and Androgens)-5 randomized controlled trial to test the efficacy of dietary change and physical activity to prevent or delay the development of recurrences in breast cancer (BC) patients estimated to be at high risk based on their hormonal or metabolic milieu | pag. 21 |



PREVENZIONE PRIMARIA: STIMA DEI CASI POTENZIALMENTE PREVENIBILI IN PIEMONTE MEDIANTE ATTIVITÀ DI PREVENZIONE PRIMARIA. REVISIONE DELL'EFFICACIA DI INTERVENTI DI PREVENZIONE PRIMARIA PER MODIFICARE ABITUDINI E STILI DI VITA A RISCHIO

PRIMARY PREVENTION: CANCER CASES POTENTIALLY PREVENTABLE IN PIEDMONT AND REVIEW OF THE EFFECTIVENESS OF INTERVENTION

Prevenzione primaria e documentazione sulla cancerogenesi

Responsabili: prof. Franco MERLETTI, prof. Corrado MAGNANI

Coordinamento del progetto CPO-Piemonte

OBIETTIVI

Stimare la quota di casi di tumore nella popolazione piemontese potenzialmente prevenibili attraverso interventi di prevenzione primaria a fini di identificazione di priorità di intervento. Valutare l'evidenza scientifica disponibile sull'efficacia di diversi tipi di intervento finalizzati a modificare abitudini a rischio (in particolare fumo, alimentazione, stili di vita).

Acquisire strumenti e materiali (opuscoli, filmati ecc...) già utilizzati e validati in precedenti programmi di prevenzione primaria.

Stimare la riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio in Piemonte e in Italia, dopo l'introduzione il 12/01/2005 del bando del fumo nei locali pubblici.

MATERIALI E METODI

La stima dei casi di tumore potenzialmente prevenibili attraverso interventi di prevenzione primaria si è basata su dati di incidenza e mortalità prodotti dal Registro Tumori Piemonte del CPO e sull'applicazione di rischi attribuibili stimati sia localmente, sia riportati in rassegne.

Una recente rassegna sui principali fattori di rischio suscettibili di interventi di prevenzione è stata condotta dal gruppo di studio "Prevenzione primaria" della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. E' stato stampato in lingua inglese, italiana, francese e tedesca un libro sulle strategie di prevenzione del cancro basate sulle prove di efficacia, cui hanno contribuito ricercatori piemontesi ed italiani.

E' stata effettuata una prima ricerca bibliografica e di esperienze non pubblicate su interventi di prevenzione formalmente valutati.

Sono stati pubblicati i risultati di una sperimentazione randomizzata sull'efficacia dell'educazione alimentare da parte dei medici di medicina generale.

SCALA DEI TEMPI

Materiali di lavoro sono stati utilizzati per il piano oncologico nazionale 2006-08, attraverso la partecipazione ai lavori della Commissione Oncologica Nazionale.

STATO DI AVANZAMENTO

E' in corso la valutazione a livello italiano degli effetti della legge del bando del fumo ed è stato pubblicato un lavoro sulla valutazione degli effetti della legge in Piemonte.

Una sperimentazione randomizzata sull'efficacia dell'educazione alimentare è stata condotta in collaborazione con l'Assessorato Regionale alla Sanità e un gruppo di medici di medicina generale di Torino.

Scopo della sperimentazione è stato valutare, secondo un disegno randomizzato, se un messaggio di educazione alimentare da parte dei MMG è in grado di modificare le abitudini in modo percepibile.

RISORSE E FINANZIAMENTO

Costi relativi al personale e alla ricerca e acquisizione di documentazione (revisioni della letteratura, Linee-Guida) sono stati coperti dai finanziamenti previsti per il CPO.

COLLABORATORI

Carlo Senore, Livia Giordano, Benedetto Terracini.

PUBBLICAZIONI

- TERRACINI B. What kind of health surveillance for those exposed to carcinogens? *Med Lav* 2003; 94: 331.
- MERLETTI F, MIRABELLI D. Occupational exposures. In: AA.VV. "Evidence-based. Cancer Prevention: Strategies for NGOs". UICC, Geneva, 2004. Vol. 1, 135-147.
- MERLETTI F, MIRABELLI D. Esposizioni occupazionali. In: AA.VV. "Strategie di prevenzione dei tumori e prove di efficacia". Editore dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, 2004. Vol. 1, 97-107.
- MERLETTI F, MIRABELLI D. Les expositions professionnelles. In: AA.VV. "Prévention des cancers: Stratégies d'actions à l'usage des ONG européennes". UICC, Genève, 2004. Vol. 1, 137-149.
- BARONE-ADESI F, RICHIARDI L, MERLETTI F. Population attributable risk for occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 23-31.
- SACERDOTE C, FIORINI L, ROSATO R, AUDENINO M, VALPREDI M, VINEIS P. Randomized controlled trial: effect of nutritional counselling in general practice. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 409-15.
- MERLETTI F, MIRABELLI D. Exposition am Arbeitsplatz. In: AA.VV. "PRÄVENTION VON KREBS Aktueller Stand und wirksame Strategien". UICC, Genf, Schweiz, 2006. Vol. 1, 135-149.
- TOMATIS L, CANTONI S, CARNEVALE F, MERLER E, MOLLO F, RICCI P, SILVESTRI S, VINEIS P, TERRACINI B. [The role of asbestos fibre dimensions in the pathogenesis and prevention of mesothelioma] *Epidemiol Prev* 2006; 30: 289-94.
- TERRACINI B. Additional features of the worldwide double standards in the prevention of asbestos-related diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2006; 42: 174-7.
- BARONE-ADESI F, VIZZINI L, MERLETTI F, RICHIARDI L. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2468-72.
- TERRACINI B. The scientific basis of a total asbestos ban. *Med Lav* 2006; 97: 383-92.
- BAILAR JC 3RD, BALLAL SG, BOBACK M, CASTLEMAN B, CHEE HL, CHERNIACK M, CHRISTIANI D, CICOLELLA A, FERNÁNDEZ DE D'POOL J, EGILMAN D, FRANK AL, GARCIA MA, GIANNASI F, GREENBERG M, HARRISON RJ, HUFF J, INFANTE P, DE SOUZA EJ, JOSHI TK, KAMUZORA P, KAZAN-ALLEN L, KERN DG, KROMHOUT H, KUSWADJI S, LADOU J, LEMEN RA, LEVENSTEIN C, LUETHJE B, MANCINI F, MEEL BL, MEKONNEN Y, MENDES R, MURIE F, MYERS J, O'NEILL R, OSARO E, PAEK D, RICHTER E, ROBERTSON E, SAMUELS SW, SOSKOLNE CL, STUCKEY R, TEITELBAUM DT, TERRACINI B, THÉBAUD-MONY A, VANHOORNE M, WANG X, WATTERSON A, WEDEEN R. FIOH-sponsored newsletter misrepresents asbestos hazards in Zimbabwe. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12: 254-8.
- TERRACINI B. [Environmental risk communication and civil rights] *Epidemiol Prev* 2007; 31: 76-8. Italian.
- ABASCAL ALONSO M, DE ABAJO IGLESIAS FJ, CAMPOS CASTELLÓ J, FEITO GRANDE L, HERRERA CARRANZA J, JÚDEZ GUTIÉRREZ J, MARTÍN ARRIBAS MC, MARTÍN UA, PÀMPOLS ROS T, SÁNCHEZ MARTÍNEZ MJ, TERRACINI B; Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) Instituto de Salud Carlos III, Madrid. [Recommendations on the ethical aspects of specimen collections and human biobanks for biomedical research purposes] *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 95-111. Spanish.
- TOMATIS L, CANTONI S, CARNEVALE F, MERLER E, MOLLO F, RICCI P, SILVESTRI S, VINEIS P, TERRACINI B. The role of asbestos fiber dimensions in the prevention of mesothelioma. *Int J Occup Environ Health* 2007; 13: 64-9.
- RICHIARDI L, VIZZINI L, MERLETTI F, BARONE-ADESI F. Cardiovascular benefits of smoking regulations: The effect of decreased exposure to passive smoking. *Prev Med.* 2009; 48: 167-72. (IF 2.314)

Altre pubblicazioni sono attese alla fine del progetto.



ARCHIVIO CANCEROGENI

DATABASE OF CARCINOGENIC AGENTS

Prevenzione primaria e documentazione sulla cancerogenesi

Responsabile dr. Dario MIRABELLI

Coordinamento del progetto CPO-Piemonte

OBIETTIVO

Offrire un servizio di documentazione qualificato, in grado di fornire pareri e valutazioni piuttosto che semplici raccolte bibliografiche.

Pubblicazione e divulgazione di dati italiani sulla esposizione a cancerogeni (studio CAREX, mappe di occupazioni e industrie che comportano rischi di cancerogenicità – cfr. sito web www.cpo.it, alla voce "Documentazione cancerogeni" – ed altri, tra cui WOODEX, prevalenza e livelli di esposizione a polveri di legni in Europa).

Raccolta di informazioni utili a valutare l'evoluzione della esposizione a cancerogeni.

Fornitura di assistenza per la valutazione retrospettiva dell'esposizione nel contesto di indagini epidemiologiche.

MATERIALI E METODI

Ricerca di documenti, anche su banche dati in linea. Stesura di relazioni di sintesi e valutazione.

STATO DI AVANZAMENTO

L'archivio si trova presso la SCU di Epidemiologia dei Tumori, sede del presidio Ospedale S. Vito.

Nel 2008 il Servizio ha fornito pareri a richiesta di enti pubblici (Regione, ASL, SPRESAL ecc.) ed a privati cittadini ed ha partecipato ad indagini epidemiologiche per la parte relativa alla stima dell'esposizione.

E' stata mantenuta la raccolta di documentazione di base con la prosecuzione degli abbonamenti a banche dati bibliografiche (RTECS, IRIS ecc).

E' in corso la partecipazione al progetto SYNERGY (cfr. scheda 4.053) dell'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro (IARC) fornendo la matrice esposizione professione dei cancerogeni respiratori e l'esperienza necessaria al suo utilizzo nell'analisi di studi caso-controllo, nonché la raccolta di dati nazionali sui livelli di esposizione agli agenti considerati in SYNERGY. Si è collaborato alla revisione sistematica della letteratura sul rischio cancerogeno nella produzione di mobili ai fini dell'aggiornamento della relativa Monografia IARC.

RISORSE E FINANZIAMENTO

CPO Piemonte

COLLABORATORI

B. Terracini, C. Magnani, F. Merletti, L. Richiardi, C. Galassi, R. Calisti.

PUBBLICAZIONI

- MIRABELLI D. Stima del numero di lavoratori esposti a cancerogeni in Italia, nel contesto dello studio europeo CAREX. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 346-59.
- KAUPPINEN T, TOIKKANEN J, PEDERSEN D. *et al.* Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57: 10-8.
- MIRABELLI D, CHIUSOLO M, CALISTI R, MASSACESI S, RICHIARDI L, NESTI M, MERLETTI F. Database di occupazioni e attività industriali che comportano rischio di tumore del polmone. *Epidemiol Prev* 2002; 25: 215-21.
- BERRINO F, RICHIARDI L, BOFFETTA P, ESTEVE J, BELLETTI I, RAYMOND L, TROSCHER L, PISANI P, ZUBIRI L, ASCUNCE N, GUBERAN E, TUYNS A, TERRACINI B, MERLETTI F; MILAN JEM WORKING GROUP. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 213-23.
- AXELSON O, BALBUS JM, COHEN G, DAVIS D, DONNAY A, DOOLITTLE R, DURAN BM, EGILMAN D, EPSTEIN SS, GOLDMAN L, GRANDJEAN P, HANSEN ES, HELTNE P, HUFF J, INFANTE P, JACOBSON MF, JOSHI TK, LADOU J, LANDRIGAN PJ, LEE PR, LOCKWOOD AH, MACGREGOR G, MELNICK R, MESSING K, NEEDLEMAN H, OZONOFF D, RAVANESI B, RICHTER ED, SASS J, SCHUBERT D, SUZUKI D, TEITELBAUM D, TEMPLE NJ, TERRACINI B, THOMPSON A, TICKNER J, TOMATIS L, UPTON AC, WHYATT RM, WIGMORE D, WILSON T, WING SB, SHARPE VA. Re: Regulatory Toxicology and Pharmacology. *Int J Occup Environ Health* 2003; 9: 386-9; author reply 389-90.
- MERLETTI F, MIRABELLI D. Intervention and Implementation Strategies and Activities for Occupational Exposures. In: Sancho-Garnier H, Anderson A, Biedermanm A, Lynge E, Slama K, de Sabata MS, Rajeswaran L (eds). Evidence-based cancer prevention: strategies for NGOs. UICC, Geneva 2004, 134-147.
- MERLETTI F, MIRABELLI D. Esposizioni occupazionali. In: Sancho-Garnier H, Anderson A, Biedermanm A, Lynge E, Slama K, de Sabata MS, Rajeswaran L (eds). Strategie di prevenzione dei tumori e prove di efficacia. UICC, Geneva 2004, 97-107.
- RICHIARDI L, BOFFETTA P, SIMONATO L, FORASTIERE F, ZAMBON P, FORTES C, GABORIEAU V, MERLETTI F. Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 285-94.
- MIRABELLI D, KAUPPINEN T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health*. 2005; 11: 53-63.
- KAUPPINEN T, VINCENT R, LIUKKONEN T, GRZEBYK M, KAUPPINEN A, WELLING I, AREZES P, BLACK N, BOCHMANNF, CAMPELO F, COSTA M, ELISGAN G, GOERENS R, KIKEMENIS A, KROMHOUT H, MIGUEL S, MIRABELLI D, MCNEANY R, PESCH B, PLATO N, SCHLUNSSSEN V, SCHULZE J, SONNTAG R, VEROUGSTRAETE V, DE VICENTE MA, WOLF J, ZIMMERMANN M, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, SAVOLAINEN K. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 549-61.
- MILIGI L, COSTANTINI AS, BENVENUTI A, KRIEBEL D, BOLEJACK V, TUMINO R, RAMAZZOTTI V, RODELLA S, STAGNARO E, CROSIGNANI P, AMADORI D, MORABELLI D, SOMMANI L, BELLETTI I, TROSCHER L, ROMEO L, MICELI G, TOZZI GA, MENDICO I, VINEIS P. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology* 2006; 17: 552-61.
- RICHIARDI L, MIRABELLI D, CALISTI R, OTTINO A, FERRANDO A, BOFFETTA P, MERLETTI F. Occupational exposure to diesel exhausts and risk for lung cancer in a population-based case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1842-7.
- COSTANTINI AS, BENVENUTI A, VINEIS P, KRIEBEL D, TUMINO R, RAMAZZOTTI V, RODELLA S, STAGNARO E, CROSIGNANI P, AMADORI D, MIRABELLI D, SOMMANI L, BELLETTI I, TROSCHER L, ROMEO L, MICELI G, TOZZI GA, MENDICO I, MALTONI SA, MILIGI L. Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-control study. *Am J Ind Med* 2008; 51:803-11.



PREVENZIONE PRIMARIA: PROGETTO PER LA PREVENZIONE E RIDUZIONE DEL TABAGISMO IN PIEMONTE

PRIMARY PREVENTION: PLANNING OF ANTI SMOKING INTERVENTIONS IN PIEDMONT

Prevenzione primaria e documentazione sulla cancerogenesi

Responsabili: dr.ssa Livia GIORDANO, dr. Carlo SENORE, dr. Nereo SEGNAN

Coordinamento del progetto CPO-Piemonte

PREMESSA

Nel 2002 il CPO ha ottenuto un finanziamento dalla Compagnia di San Paolo, nell'ambito del Bando Oncologia, per la realizzazione del Progetto per la prevenzione e riduzione dell'abitudine al fumo in Piemonte. Tale progetto ha previsto l'istituzione di un Gruppo Operativo a carattere multidisciplinare, con compiti di pianificazione, conduzione e valutazione di interventi di controllo del tabagismo sulla base delle più recenti evidenze scientifiche. In seguito ad una selezione è stato creato nel settembre 2003 il Gruppo Tecnico Antitabacco, formato da sei componenti specializzati in medicina preventiva, biologia, psicologia e scienze della comunicazione, i quali hanno seguito un percorso formativo *ad hoc* attraverso la partecipazione a master, seminari e summer school riguardanti la prevenzione, la promozione della salute e le strategie di contrasto al fumo di tabacco.

Primo compito del gruppo è stato quello di rilevare tutte le iniziative antifumo effettuate o in corso nella regione Piemonte e tutti gli organismi e le associazioni (volontari e non) attivi in questo settore su tutto il territorio regionale. I risultati di tale indagine sono stati divulgati attraverso la pubblicazione del Quaderno CPO n° 8 intitolato *Le attività di contrasto al fumo di tabacco nella Regione Piemonte. Rapporto di ricerca e l'organizzazione di un seminario*, tenutosi il 23 febbraio 2005, dal titolo *Le attività di contrasto al fumo di tabacco in Piemonte. Situazione attuale e prospettive*.

In seguito all'approvazione del Piano Regionale Anti-Tabacco (PRAT), avvenuta nell'ottobre 2004, il Gruppo ha acquisito un ruolo di supporto tecnico-scientifico alle attività della Commissione Regionale Anti-Tabacco, incaricata della programmazione e del coordinamento delle azioni di controllo del tabagismo sul territorio piemontese. Si vedano le schede-progetto 2004-2005 e 2005-2006 per una descrizione dettagliata delle attività relative.

Nel 2006 il CPO ha ottenuto un nuovo finanziamento, nell'ambito del Piano Prevenzione Attiva, per la prosecuzione delle attività di prevenzione e controllo dell'abitudine al fumo, in seguito alla presentazione del Progetto per la riduzione della prevalenza dei fumatori in Piemonte. Tale progetto si pone come obiettivo la riduzione della prevalenza dei fumatori piemontesi fra i 25 e i 49 anni, con particolare attenzione ad interventi che possano ridurre le disuguaglianze sociali nell'abitudine al fumo, attraverso la sperimentazione e la diffusione di percorsi di disassuefazione che tengano conto del contesto piemontese e delle evidenze scientifiche disponibili.

Nel settembre 2006 ha preso avvio la prima fase del progetto, che è consistita in un'indagine preliminare, avente l'obiettivo di analizzare gli attuali percorsi all'interno del sistema sanitario piemontese in cui si inserisce il fumatore intenzionato a smettere di fumare. I risultati dell'indagine sono stati presentati in un report edito dalla Regione, con il titolo "Smettere di fumare in Piemonte. Il ruolo dei Medici di Famiglia e dei Centri per il Trattamento del Tabagismo".

Parallelamente, il Gruppo Tecnico ha partecipato alla redazione delle Linee guida clinico-organizzative per la cessazione del fumo di tabacco della Regione Piemonte, pubblicate nel maggio 2007. Nel corso dell'elaborazione di tali linee guida, sono state utilizzate come base conoscitiva le informazioni ricavate dall'indagine preliminare.

Il 2008 ha visto anche l'avvio di uno studio di valutazione volto a sperimentare modelli di intervento di prevenzione primaria e secondaria, il cui capofila l'ISPO di Firenze. L'intervento prevede l'offerta di *counselling* breve e la distribuzione di materiale informativo per la cessazione del fumo e la promozione dell'attività fisica a donne sottoposte a screening citologico, con l'obiettivo di valutare l'efficacia del *counselling* orientato al genere nell'ambito delle attività di prevenzione secondaria del cancro della cervice uterina.

Infine il Gruppo Tecnico è stato coinvolto nel progetto europeo, finanziato dal bando Public Health, denominato *Guidelines for Prevention of Obesity at the Workplace* (GPOW), avente l'obiettivo di redigere una serie di raccomandazioni, destinate sia agli operatori sanitari che al mondo dell'impresa, per la prevenzione dell'obesità negli ambienti di lavoro, sulla base dell'analisi della letteratura scientifica nazionale e internazionale e delle esperienze di buona pratica riscontrate nei paesi partecipanti al progetto.

STATO DI AVANZAMENTO

Il gruppo è attualmente impegnato nel programma di diffusione delle Linee Guida clinico-organizzative regionali per la Cessazione del Fumo e la sperimentazione di specifici percorsi di disassuefazione in alcune Aziende Sanitarie Locali, selezionate sulla base delle diverse caratteristiche demografiche e delle risorse esistenti. Per individuare i diversi modelli organizzativi da implementare nell'ambito della sperimentazione, è stato effettuato uno studio di fattibilità a partire dai dati demografici e dalle attività dei Medici di Famiglia e dei Centri per il Trattamento del Tabagismo (CTT). Le informazioni utilizzate per l'analisi dei servizi esistenti sono state ricavate dal rapporto di ricerca "Smettere di fumare in Piemonte. Il ruolo dei Medici di Famiglia e dei Centri per il Trattamento del Tabagismo" e dallo Studio "PASSI". Sono stati così definiti i seguenti modelli di sperimentazione:

- 1) Il CTT "itinerante", in cui sono gli operatori di 2° livello a recarsi negli ambulatori dei Medici di Famiglia, da sperimentare in un'area geografica di tipo montano, caratterizzata da una bassa densità di popolazione e dalla presenza di barriere all'accesso relative a difficoltà di spostamento.
- 2) La creazione di una rete di invio dei fumatori da parte dei Medici di famiglia al CTT, in un'ASL in cui il servizio di 2° livello presenta caratteristiche sufficientemente adeguate alle linee guida.
- 3) Apertura di un nuovo CTT in un'ASL che ne è sprovvista, sulla base delle linee guida.
- 4) Integrazione di più CTT in un'area territoriale in cui sono già attivi sia il servizio sanitario pubblico che il privato sociale.

Un gruppo di lavoro, coordinato dalla Regione Piemonte e costituito da tre ricercatori del CPO Piemonte, due direttori di CTT e un Medico di Famiglia, è impegnato nell'elaborazione di strumenti e strategie per il miglioramento dei servizi di disassuefazione. Uno degli oggetti di lavoro del gruppo è lo studio di quali risorse attivare per la formazione dei Medici di Famiglia sulla cessazione del fumo e quale ruolo attribuire, in tale percorso di formazione, ai CTT, nell'ottica della promozione di un'alleanza tra operatori di 1° livello e operatori di 2° livello. Un'altra area di attività è la predisposizione di un sistema informativo per la gestione delle cartelle cliniche, che prevede, come primo passo, la creazione di un *software* per la registrazione dei dati minimi destinati ad essere analizzati in fase di monitoraggio della sperimentazione e, parallelamente, la creazione di una cartella clinica comune che andrà utilizzata uniformemente da tutti i CTT. Quest'ultima azione richiede tempi più lunghi in quanto necessita di un lavoro di integrazione e negoziazione con i vari operatori: le cartelle attualmente utilizzate, infatti, sono eterogenee anche perché derivano da modelli di trattamento diversi (a seconda che si tratti, ad esempio, di CTT afferenti ai SerT piuttosto che ai reparti di Pneumologia).

È in atto la progettazione di una piattaforma di *e-learning* per la formazione degli operatori di 1° e 2° livello all'utilizzo delle Linee Guida nella pratica. Inoltre è in discussione l'introduzione di un software di supporto all'azione del Medico di Famiglia, con la funzione di guidare il medico, passo dopo passo, nel trattamento del paziente fumatore.

È in fase di pianificazione una campagna di comunicazione per la promozione della disassuefazione e la pubblicizzazione dei servizi disponibili sul territorio.

Infine è in elaborazione un rapporto che analizza dettagliatamente ogni ASL piemontese, allo scopo di definire una *baseline* per la valutazione della sperimentazione e fornire ai Direttori Generali indicazioni circa le aree di investimento per adeguare ogni CTT allo standard di riferimento.

Il gruppo partecipa ad altri due gruppi di lavoro regionali, rispettivamente per la prevenzione del fumo presso i giovani e per le politiche di riduzione del fumo negli ambienti di lavoro. Il primo è impegnato nella costruzione di una rete con le scuole piemontesi e nell'individuazione di interventi efficaci da promuovere in modo coordinato sul territorio; il secondo si sta occupando dell'integrazione della rete ospedali liberi dal fumo con gli obiettivi del Piano Regionale Anti-Tabacco e con la rete integrata della prevenzione, del monitoraggio e rilancio della rete di vigilanza per il rispetto del divieto di fumo nelle aziende sanitarie, del progetto di intervento in un'azienda ospedaliera, del coordinamento di un gruppo regionale di operatori per la gestione del fumo negli ambienti di lavoro.

Per quanto riguarda la collaborazione con l'ISPO di Firenze per la somministrazione di *counselling* nel *setting* dello screening citologico, sono stati elaborati i questionari pre e post e il protocollo dello studio.

Relativamente al progetto europeo per la produzione e diffusione di Linee Guida per la prevenzione dell'obesità negli ambienti di lavoro (GPOW), è in fase di revisione la prima bozza delle linee guida.

Ancora è proseguita l'attività di revisione bibliografica sulla letteratura attinente al tema del controllo del tabagismo, della prevenzione primaria e della promozione della salute, che ha portato ad un articolo pubblicato e uno attualmente in fase di elaborazione.

Inoltre il Gruppo Tecnico Antitabacco collabora con il Centro Regionale di Documentazione sulla Promozione della Salute (DoRS), nel gruppo di lavoro per la selezione di buone pratiche in promozione della salute e in quello sulla comunicazione e il marketing sociale per la salute.

Prosegue l'attività di consulenza agli operatori locali per la progettazione di interventi di contrasto al tabagismo.

ATTIVITA' PREVISTE PER IL 2009

Il progetto di sperimentazione dei modelli di funzionamento dei CTT verrà implementato nel 2009, insieme alla diffusione delle linee guida per la cessazione e alla campagna di comunicazione.

Verrà implementato il progetto sul *counselling* nell'ambito dei servizi di *screening* citologico, che vedrà come primo passo la formazione delle ostetriche.

In aprile si terrà a Cipro un workshop finale per la diffusione delle Linee Guida per la prevenzione dell'obesità negli ambienti di lavoro (GPOW).

Proseguiranno inoltre le varie collaborazioni e le attività di supporto tecnico scientifico alla pianificazione e implementazione delle azioni di contrasto al fumo a livello regionale, di consulenza agli operatori territoriali e di revisione della letteratura e redazione di articoli.

RISORSE E FINANZIAMENTO

Le attività saranno finanziate attingendo al finanziamento erogato dalla Regione Piemonte nell'ambito del Bando Prevenzione Attiva.

COLLABORATORI

Dott.ssa Roberta Castagno
Dott. Alessandro Coppo
Dott.ssa Francesca Di Stefano
Dott.ssa Roberta Molinar
Dott. Cristiano Piccinelli

PUBBLICAZIONI

- GIORDANO L, CHARRIER L, COPPO A, D'ELIA P, DI STEFANO F, MOLINAR R, PICCINELLI C, SENORE C, SEGNAN N. Le attività di contrasto al fumo di tabacco nella Regione Piemonte. Quaderni CPO-Piemonte n°8, Torino gennaio 2005.
- GIORDANO L, SENORE C, COPPO A, CHARRIER L, D'ELIA P, DI STEFANO F, MOLINAR R, PICCINELLI C, SEGNAN N. Raccomandazioni per Ambienti di lavoro Liberi dal Fumo. Commissione Regionale Anti-Tabacco. Quaderno n° 1. Torino, maggio 2006.
- CHARRIER L, PICCINELLI C, COPPO A, DI STEFANO F, D'ELIA P, MOLINAR R, SENORE C, GIORDANO L, SEGNAN N. Interventi legislativi efficaci per il controllo del tabagismo: direttive dell'Unione Europea e applicazione in Italia. *Epidemiol Prev* 2006; 30: 366-9.
- MOLINAR R, D'ELIA P, GIORDANO L, SENORE C, CHARRIER L, COPPO A, DI STEFANO F, PICCINELLI C, SEGNAN N. Scuola libera dal fumo: una strategia di intervento per la riduzione del fumo di sigarette tra gli adolescenti. Educazione sanitaria e promozione della salute, vol. 30, n. 2, aprile-giugno 2007.
- FAGGIANO F, GELORMINO E, MATHIS F, VADRUCCI S, GIORDANO L, SENORE C, PICCINELLI C, MOLINAR R, CHARRIER L, LEIGHEB F, FEDELE M, BONVINI D. Cessazione del fumo di tabacco. Linee Guida clinico-organizzative per la Regione Piemonte. Commissione Regionale Anti-Tabacco. Quaderno n° 3. Torino, maggio 2007.
- COPPO A, CHARRIER L, D'ELIA P, DI STEFANO F, GIORDANO L, MOLINAR R, PICCINELLI C, SENORE C, SEGNAN N. Smettere di fumare in Piemonte. Il ruolo dei Medici di Famiglia e dei Centri per il trattamento del Tabagismo. Commissione Regionale Anti-Tabacco. Quaderno n° 5. Torino, maggio 2008.
- D'ELIA P, COPPO A, DI STEFANO F, CHARRIER L, PICCINELLI C, MOLINAR R, SENORE C, GIORDANO L, SEGNAN N. Definizione e valutazione degli interventi di comunità nell'ambito delle strategie di contrasto al fumo di tabacco. *Epidemiol Prev* 2008; 32: 156-61.



DIANA (DIETA E ANDROGENI)-5 STUDIO RANDOMIZZATO E CONTROLLATO PER VALUTARE L'EFFICACIA DELLA DIETA E DELLA ATTIVITÀ FISICA NELLA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI RECIDIVA DI CARCINOMA MAMMARIO SULLA BASE DI PARAMETRI ORMONALI E/O METABOLICI

DIANA (DIET AND ANDROGENS)-5 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL TO TEST THE EFFICACY OF DIETARY CHANGE AND PHYSICAL ACTIVITY TO PREVENT OR DELAY THE DEVELOPMENT OF RECURRENCES IN BREAST CANCER (BC) PATIENTS ESTIMATED TO BE AT HIGH RISK BASED ON THEIR HORMONAL OR METABOLIC MILIEU

Prevenzione primaria e documentazione sulla cancerogenesi

Responsabile: dr. Nereo SEGNAV

Coordinamento per il CPO: dr.ssa Maria Piera MANO

OBIETTIVI

DIANA 5 è uno studio multicentrico che ha, come obiettivo principale, quello di verificare come una corretta alimentazione ed un'adeguata attività fisica possano agire in favore della riduzione del rischio di recidive di carcinoma della mammella.

Trattasi di uno studio randomizzato di intervento alimentare ed attività fisica per ridurre le recidive (locali, a distanza o un secondo tumore al seno) nelle pazienti ad alto rischio ormonale e/o metabolico (con testosterone >0.4 ng/ml, o insulina >50 pmol/L o la presenza di sindrome metabolica). In queste pazienti il tasso stimato di recidive nei 5 anni successivi la diagnosi è del 30%.

Obiettivi secondari sono: valutare l'efficacia della modificazione dello stile di vita (alimentazione, attività fisica) sulla sindrome metabolica e quindi su diabete, ipertensione e dislipidemie.

Lo studio è coordinato dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (dott. Franco Berrino) e dall'Istituto Europeo di Oncologia di Milano in collaborazione con altri 5 centri sparsi in tutto il territorio nazionale tra i quali il **Centro di Prevenzione Oncologica (CPO) di Torino**.

MATERIALI E METODI

Studi epidemiologici hanno dimostrato che alti livelli di testosterone sia prima che dopo la menopausa aumentano il rischio di cancro al seno. Dopo la menopausa anche alti livelli di estrogeni e bassi livelli della proteina che veicola gli ormoni sessuali (SHBG) sono risultati associati con un incremento del rischio di cancro al seno.

Anche alti livelli di insulina e del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-I) sono associati ad un incremento del rischio di cancro al seno. L'insulina ha proprietà gonadotropiche e stimola la sintesi di androgeni nelle ovaie; inoltre inibisce, nel fegato, la sintesi della SHBG e di due proteine veicolanti l'IGF-I (IGFBP1 and 2), aumentando così la biodisponibilità sia degli ormoni sessuali che dell'IGF-I.

Oggi sappiamo che le pazienti che hanno già avuto un cancro al seno, che sono in sovrappeso e hanno alti livelli di insulina e testosterone sono a maggior rischio di recidive. Abbiamo anche dimostrato un incremento delle recidive in pazienti con sindrome metabolica, definita dalla presenza di tre o più dei seguenti indicatori metabolici: obesità addominale, ipertensione, glicemia alta, trigliceridi alti o HDL colesterolo basso.

Gli studi DIANA hanno mostrato che una dieta volta a tenere bassa l'insulina, basata su ricette della tradizione Macrobiotica e mediterranea riduce significativamente il peso corporeo, il testosterone, l'insulina e la biodisponibilità degli estrogeni e dell'IGF-I sia nelle donne sane che in quelle che hanno avuto il tumore. Un trial randomizzato sull'effetto di una moderata attività fisica ha evidenziato una significativa diminuzione della resistenza insulinica e del testosterone.

Inoltre, molti studi osservazionali hanno coerentemente suggerito che l'attività fisica e la riduzione del peso corporeo aiutano a prevenire sia il cancro al seno che le sue recidive. Lo studio randomizzato WINS su donne con carcinoma mammario, ha mostrato una riduzione significativa del 24% delle recidive in 5 anni nel gruppo di intervento a basso intake di grassi rispetto al gruppo di controllo (ad alto intake).

Le partecipanti allo studio DIANA 5 verranno reclutate con l'aiuto delle Strutture Sanitarie Regionali, delle Associazioni di donne operate e attraverso i media.

Possono essere reclutate le donne operate al seno dopo il 01/01/2004 ad alto rischio per uno o più dei seguenti fattori:

- a. Testosterone sopra 0,4 ng/ml
- b. Insulina sierica ≥ 5 uU/ml
- c. Sindrome Metabolica (3 di questi fattori):
 - i. Glicemia >109 /dL
 - ii. Trigliceridi >149 mg/dL
 - iii. HDL <50 mg/dL
 - iv. Giro vita > 88 cm
 - v. Pressione arteriosa diastolica > 85 e / o sistolica >135

Nei centri collaboranti si prevede di reclutare un minimo di 200 pazienti da randomizzare in due gruppi: 100 riceveranno le raccomandazioni standard per uno stile di vita sano senza, tuttavia, nessun supporto attivo; 100 riceveranno una combinazione di informazioni individuali e di gruppo in due anni di intervento, includendo corsi di cucina, corsi di ginnastica, pasti in comune e incontri di rinforzo. La dieta proposta comprenderà una diminuzione dei grassi saturi, dei carboidrati raffinati e un incremento del consumo di cereali in chicco e legumi. L'adesione alle indicazioni alimentari ed alla pratica dell'attività fisica sarà monitorata nel tempo con le rilevazioni del cambiamento del peso corporeo, della glicemia, trigliceridi, colesterolo e testosterone.

SCALA DEI TEMPI

Il reclutamento è formalmente attivo a partire da gennaio 2007 e continuerà fino a raggiungimento del numero di pazienti necessarie allo studio. I dati delle pazienti risultate eleggibili saranno inviati al coordinamento (Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Milano) per la procedura di randomizzazione. Ottenuto un numero sufficiente di pazienti si procederà alla fase attiva dell'intervento con corsi di cucina, incontri di rinforzo e corsi di ginnastica secondo le indicazioni del protocollo.

STATO DI AVANZAMENTO

L'arruolamento, per il CPO, è iniziato in data 01 Settembre 2008.

Le richieste di partecipazione e/o informazioni sono state 230.

Hanno aderito allo studio 178 pazienti:

non eleggibili 56
reclutate 95 (gruppo intervento 47 gruppo di controllo 48)
in valutazione 27
(dati aggiornati al 28 febbraio 2009)

Sono stati programmati fino alla fine di giugno:

n. 6 corsi teorici presso Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica Sede riservati al gruppo intervento.

n. 3 corsi teorici presso Presidio Ospedaliero San Giovanni Antica riservati al gruppo controllo.

- n. 10 corsi pratici sull'alimentazione riservati al gruppo intervento
- n. 3 corsi pratici sulla attività fisica riservati al gruppo intervento

Attualmente ci sono stati 2 casi di ritiro dallo studio primo del secondo incontro (prelievo) e 2 casi di ritiro post randomizzazione.

Un caso del gruppo di controllo ha avuto una recidiva loco regionale.

RISORSE E FINANZIAMENTO

I costi relativi ai corsi di cucina (cuoco) e al personale che si occupa del reclutamento e del counseling, sono coperti dal finanziamento PIO previsto per il CPO.

I costi per l'acquisto di attrezzature necessarie al reclutamento (Impedenziometro Tanita, SenseWear, Sfigmomanometro elettronico, Contapassi) sono coperti dal coordinamento dello studio (Istituto Tumori di Milano).

Lo spazio (Aula didattica Iperccop Torino) e gli alimenti utilizzati per lo svolgimento degli incontri di cucina e tutte le attività riportate in calendario sono offerte gratuitamente, per tutta la durata dello studio.

E' stata ottenuta inoltre la collaborazione di alcuni centri sportivi torinesi per la realizzazione di lezioni di prova gratuite e per l'applicazione di sconti alle donne del gruppo di intervento.

COLLABORATORI

M. Cristina Bellati, Simona Feira, Galina Gonzalez.

PUBBLICAZIONI

Pubblicazione dei risultati dello studio prevista al termine del progetto.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:

1. Eliassen AH et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J.Natl.Cancer Inst.* 2006;98:1406-15.
2. Kaaks R et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J.Natl.Cancer Inst.* 2005;97:755-65.
3. Micheli A et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-8.
4. Kaaks R et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr.Relat Cancer.* 2005;12:1071-82.
5. Key T et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002;94:606-16.
6. Missmer SA et al. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1856-65.
7. Tamimi RM et al. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch.Intern.Med.* 2006;166:1483-9.
8. Fournier A et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int.J.Cancer* 2005;114:448-54.
9. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.* 2002;80:175-89.
10. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am.J.Clin.Nutr.* 1987;45:277-82.
11. Lahmann PH et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br.J.Cancer* 2005;93:582-9.
12. Lahmann PH et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-71.
13. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur.J.Cancer Prev.* 2001;10:15-32.
14. McTiernan A et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin.Oncol.* 2003;21:1961-6.
15. Hankinson SE et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998;351:1393-6.

16. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*. 1996;7:605-25.
17. Muti P et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev*. 2002;11:1361-8.
18. Rinaldi S et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer in young women: a pooled re-analysis of three prospective studies. *Eur.J.Cancer Prev*. 2005;14:493-6.
19. Toniolo P et al. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int.J.Cancer*. 2000;88:828-32.
20. Verheus M et al. Serum C-peptide levels and breast cancer risk: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int.J.Cancer*. 2006;119:659-67.
21. Goodwin PJ et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J.Clin.Oncol*. 2002;20:42-51.
22. Berrino F et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. *Int.J.Cancer* 2005; 113:499-502.
23. Missmer SA et al. Reproducibility of plasma steroid hormones, prolactin, and insulin-like growth factor levels among premenopausal women over a 2- to 3-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:972-8.
24. Bolelli G et al. Validity for epidemiological studies of long-term cryoconservation of steroid and protein hormones in serum and plasma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4:509-13.
25. Micheli A et al. Repeated serum and urinary androgen measurements in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1055-61.
26. Pasanisi P et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int.J.Cancer*. 2006;119:236-8.
27. Vainio H, Bianchini F. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Handbooks of cancer prevention Vol 6, 2002.
28. Holmes MD et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293:2479-86.
29. Berrino F et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev*. 2001;10:25-33.
30. Kaaks R et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur.J.Clin.Nutr*. 2003;57:1079-88.
31. Frank LL et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes.Res*. 2005;13:615-25.
32. McTiernan A et al. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1099-105.
33. McTiernan A et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res*. 2004;64:2923-8.
34. Esposito K et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 1440-6.
35. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr.Relat Cancer*. 2006;13:279-92.
36. Norat T et al. Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur.J.Clin.Nutr*. 2006;..
37. Rinaldi S et al. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and postmenopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2006;17:1033-43.
38. McTiernan A et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity.(Silver.Spring)*. 2006;14:1662-77.
39. Chlebowski RT et al. Dietary fat reduction in postmenopausal women with primary breast cancer: Phase III Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *J.Clin.Oncol*. 23, 10. 2005. Abstract
40. Irwin ML et al. Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2881-8.
41. Sopotsinskaia EB et al. [Experience with the use of a low-calorie diet in breast cancer patients to prevent metastasis]. *Vopr.Onkol*. 1992;38:592-9.
42. de Waard F et al. A feasibility study on weight reduction in obese postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 1993;2:233-8.
43. Pierce JP et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Control Clin Trials*. 2002;23:728-56.
44. Rinaldi S et al. Reliability and validity of commercially available, direct radioimmunoassays for measurement of blood androgens and estrogens in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:757-65.
45. Berrino F et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-3 study. *Ann.Oncol*. 14 suppl. 5. 2003.