

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

La diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico: problemi e prospettive a livello internazionale e nazionale

Franca Podo e Giuliano D'Agnolo

Il carcinoma mammario ereditario

Il Piano sanitario nazionale 1998-2000 pone l'accento sulla priorità di interventi finalizzati alla prevenzione di tumori e di piani di screening selettivi per la diagnosi precoce e il controllo dei fattori di rischio delle neoplasie a maggiore incidenza nel paese. Tra queste, particolare attenzione è dedicata ai tumori della mammella e alla incentivazione di campagne di sorveglianza rivolte alle donne in età pre- e postmenopausale.

Il carcinoma della mammella (CM) è il tumore più frequentemente diagnosticato nella donna, con una incidenza in Italia di circa 25 000 nuovi casi e 11 000 decessi l'anno, ed una prevalenza di circa 250 000 casi (statistiche del 1992). E' stato anche stimato che, in assenza di altre cause di morte, il rischio cumulativo di tumore mammario nell'intervallo di vita sino a 74 anni sia in media di 6 donne su 100.

Statistiche riportate negli Stati Uniti dimostrano inoltre che il tumore della mammella rappresenta per la donna la seconda causa principale di decesso per cancro e la principale causa di morte per la donna in età compresa tra 40 e 49 anni.

Analogamente ad altri tipi di tumore, il rischio di cancro al seno cresce con l'età. Analisi statistiche riportate in Italia nel 1992 hanno indicato un aumento progressivo del rateo medio di incidenza di CM da circa 18 casi/100 000 donne per anno nella fascia di età 30-34 anni, a 103 casi a 40-44 anni, 146 a 45-49, 166 a 50-69 e 215 a 70-79.

Sebbene a carattere prevalentemente sporadico, il cancro della mammella presenta una forte componente di trasmissione genetica multifattoriale. Infatti, circa il 20-25% dei casi presenta aggregazione nello stesso nucleo familiare, con almeno altri due casi di carcinoma della mammella o di altri organi quali ovaio, prostata e colon-retto. Si

valuta che tale aggregazione corrisponda ad un rischio relativo 2-3 volte maggiore per parenti di primo o secondo grado rispetto alla popolazione generale, con notevole riduzione del rischio per parenti più lontane. Si stima inoltre che circa il 5-10% dei casi di cancro della mammella sia riferibile a forme ereditarie, di tipo autosomico dominante. Oltre alla trasmissione verticale e all'aggregazione di casi nello stesso nucleo familiare, il cancro ereditario si può manifestare precocemente (cioè anche prima dei 35-40 anni) spesso sotto forma di tumori bilaterali, con frequente sviluppo di tumori multipli, sia della ghiandola mammaria stessa che di altri organi, in particolare l'ovaio.

SOMMARIO

La diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico: problemi e prospettive a livello internazionale e nazionale Franca Podo e Giuliano D'Agnolo	1
Progetto per la realizzazione di un data base per le AIDS help-line europee A cura dell'équipe del progetto	6
Rapporti ISTISAN	7

Sono oggi disponibili test genetici per individuare alcune mutazioni ereditarie associate alla predisposizione al tumore mammario in componenti di famiglie ad alto rischio.

Tra i geni responsabili della ereditarietà del cancro della mammella (e/o mammella/ovaio) sono stati recentemente identificati due geni principali, rispettivamente denominati BRCA1 e BRCA2, oltre ad alcuni geni già individuati in precedenza (quali ad esempio geni mutatori, il gene oncosoppressore P53, e il gene dell'ataxia-teleangectasia). Nel gene BRCA1 (oltre 100 kb, mappato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q21), organizzato in 22 esoni e codificante per un trascritto di circa 7,8 kb e prodotto proteico di 1 863 aa), sono state già identificate oltre cento mutazioni diverse, responsabili dello sviluppo di neoplasie fenotipicamente eterogenee, con tendenza allo sviluppo precoce ed all'associazione con il cancro ovarico. Mutazioni germinali di BRCA2 (localizzato nel cromosoma 13q12-13, organizzato in 27 esoni, di cui 26 codificanti per un prodotto proteico di 3 418 residui aminoacidici) risultano pure legate a forme familiari di cancro mammario ad insorgenza precoce nella donna, e possono essere associate ad insorgenza (spesso tardiva) di carcinoma mammario maschile nella famiglia. Nell'insieme, mutazioni patogenetiche di geni BRCA1 e BRCA2 sono oggi ritenute responsabili della maggioranza (80-90%) dei casi di tumore mammario ereditario ad insorgenza giovanile. La grande eterogeneità clinica del tumore mammario fa prevedere l'esistenza di altri geni responsabili di questa patologia, al momento ancora non individuati.

L'identificazione di mutazioni BRCA1 e BRCA2 ha aperto nuove prospettive alla ricerca oncologica, ai fini di una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici responsabili dell'insorgenza e della progressione di tumori mammari. Tuttavia, l'introduzione sul territorio di test specifici di analisi mutazionale di questi geni ha aperto al

contempo in questo, come in altri paesi, gravi problemi di natura etico- e socio-sanitaria, in relazione alla sostanziale carenza di adeguati programmi di sorveglianza dei soggetti asintomatici, che risultino positivi a questi accertamenti genetici.

Apposite indagini hanno indicato che in Italia oltre 600 famiglie sono state sino ad oggi analizzate per mutazioni BRCA1 e/o BRCA2, per un totale di oltre mille soggetti. Tra questi, più di duecento sono stati già identificati come portatori di mutazioni ad alto rischio (circa 150 per BRCA1 e 55 per BRCA2). Questi numeri sono destinati ad aumentare rapidamente, come già accaduto in altri paesi.

Attualmente si valuta che per donne portatrici di mutazioni BRCA1 patogenetiche la probabilità di sviluppare tumori mammari sia di circa il 20% prima di 40 anni, aumenti a valori compresi tra 30 e 60% entro 50 anni, fino al 65-85% entro i 70 anni (con un rischio aggiuntivo globale del 50% di sviluppo di tumore ovarico nell'arco della vita). Anche nel caso di mutazioni BRCA2 si valuta che il rischio di CM raggiunga livelli dell'80% nell'arco della vita.

Quale prevenzione?

I soggetti portatori di mutazioni patogenetiche di geni BRCA1 o BRCA2 costituiscono pertanto un gruppo ad alto rischio di CM, per cui risulta oggi improrogabile mettere a punto idonee strategie di diagnosi precoce e prevenzione. E' necessario infatti sottolineare che per i soggetti asintomatici, positivi a questi test genetici, la consapevolezza del rischio può comportare un effettivo beneficio, anziché un inevitabile danno a livello soggettivo, familiare e socio-economico, soltanto a condizione che l'SSN sia in grado di offrire al tempo stesso l'accesso ad adeguati piani di sorveglianza. Va inoltre sottolineato che anche per pazienti già operate di carcinoma mammario e positive per

mutazioni BRCA1 o BRCA2 si impone comunque l'adozione di adeguati programmi di monitoraggio diagnostico e prevenzione, in considerazione dell'elevato rischio di insorgenza di tumori anche nella mammella controlaterale.

Tre principali categorie di intervento vengono oggi proposte (oltre all'informazione e al counselling genetico) per la prevenzione del CM ereditario in soggetti asintomatici positivi a test mutazionali specifici: 1) monitoraggio clinico e diagnostico periodico (basato su esami mammografici a raggi X e/o ultrasuoni) al fine di rivelare l'eventuale insorgere della patologia ad uno stadio più precoce possibile, quando la prognosi può ancora risultare favorevole; 2) mastectomia totale preventiva (scarsamente praticata in Italia, ma frequentemente adottata in altri paesi); 3) profilassi farmacologica.

Purtroppo, ognuna di queste vie di intervento preventivo presenta oggi alcune limitazioni sostanziali.

Per quanto riguarda la mastectomia profilattica bilaterale, viene spesso sottolineato che tale tipo di intervento radicale, oltre a non eliminare completamente la probabilità di insorgenza della patologia a carico del tessuto mammario residuo, può comportare conseguenze anche gravi a livello della salute e del benessere psico-fisico della donna (soprattutto nell'età fertile).

Per quanto concerne la chemioprofilassi, si tratta di un tipo di intervento non ancora sufficientemente validato né in relazione all'efficacia dei farmaci proposti nel ridurre il rischio di CM nel soggetto asintomatico, né in relazione ad effetti collaterali indesiderati possibilmente associati all'uso prolungato di tali farmaci nell'arco della vita.

Per quanto riguarda, infine, programmi di screening diagnostico, le principali limitazioni al loro impiego in soggetti asintomatici portatori (accertati o probabili) di mutazioni patogenetiche derivano soprattutto dalle alte percentuali di falsi positivi e di falsi negativi degli attuali esami mammografici in soggetti giovani. Infatti, si stima che

l'impiego dei metodi di mammografia a raggi X oggi consenta la diagnosi accurata di tumori mammari in nove casi su dieci nella fascia di età compresa tra 50 e 69 anni, ma in soli tre casi su quattro nella fascia tra 40 e 49 anni. Nelle donne più giovani, la maggiore densità ghiandolare può rendere assai difficile la diagnosi di tumori a stadi precoci di crescita. Anche la probabilità di esami falsi positivi è maggiore nelle donne in età pre-menopausale. E' stato ad esempio stimato che per le donne di 40-49 anni sottoposte a biopsia a seguito di un esame mammografico sospetto, la percentuale di casi di tumore effettivo è circa la metà di quella riscontrata nella fascia tra 50 e 69 anni. Ogni otto biopsie eseguite sul gruppo giovane, si trova in media un solo caso di tumore invasivo e uno di tumore *in situ*.

E' inoltre da sottolineare che sebbene gli attuali esami mammografici comportino basse dosi di radiazione, con rischio trascurabile in donne di età superiore a 35 anni, allo stato attuale non è dato di escludere un aumento del rischio da esposizione in soggetti che presentino predisposizione genetica al tumore mammario. Poiché infatti sia BRCA1 che BRCA2 codificano per proteine che interagiscono con il prodotto di Rad 51, gene implicato nel riparo del danno da radiazioni ionizzanti, è ipotizzabile che mutazioni della linea germinale a livello di BRCA1 o BRCA2 conferiscano una maggiore sensibilità al danno da radiazioni, come dimostrato nel modello murino per Brca2.

Per quanto riguarda infine la mammografia ecografica (sebbene spesso utilizzata a complemento della mammografia a raggi X per approfondimenti diagnostici) le principali limitazioni del metodo ai fini di una effettiva prevenzione di soggetti asintomatici a rischio genetico di CM, vengono ravvisate nel basso rateo di rivelazione di carcinomi di piccola dimensione o di natura pre-invasiva (oltre alla ben nota dipendenza del risultato sia dall'opera-

tore che dalla strumentazione utilizzata, che rende difficile la standardizzazione delle analisi ai fini di un monitoraggio periodico e sistematico).

Questi fattori, nel loro insieme, limitano in misura sostanziale la portata di programmi di prevenzione e sorveglianza attualmente proponibili a soggetti geneticamente a rischio di tumore mammario, con gravi implicazioni a livello individuale e sociale, e prevedibile aggravio dei costi sanitari di intervento, terapia e assistenza.

Nuove prospettive in questo campo sembrano oggi aprirsi grazie al recente sviluppo di tecniche di imaging della mammella mediante risonanza magnetica a contrasto dinamico, che offrono, rispetto ai metodi convenzionali, possibilità di più elevata sensibilità diagnostica (soprattutto per analisi di seni ad alta densità ghiandolare) senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. L'esame mammografico mediante imaging a risonanza magnetica (MRI) consente inoltre di ottenere peculiari informazioni su specifici indicatori prognostici, in relazione a processi angiogenetici e ad alterazioni di permeabilità vascolare all'interno della lesione maligna. L'introduzione di queste metodologie innovative e la loro valutazione comparativa rispetto ai metodi diagnostici convenzionali offrono pertanto prospettive nuove, in termini di precocità della diagnosi e di inizio del trattamento di soggetti a rischio genetico di CM, con conseguente miglioramento della prognosi.

Nuove potenzialità e prospettive della mammografia a MRI a contrasto dinamico

L'imaging a risonanza magnetica consente di acquisire immagini multiple di sezioni del corpo, orientate secondo qualunque piano prefissato (assiale, sagittale, coronale, obliquo) senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. L'uso di sequenze MRI veloci nella diagnostica senologica oggi consente

di ottenere immagini 3D dell'intera mammella entro tempi dell'ordine del minuto o sue frazioni.

L'impiego clinico della MRI per la diagnosi differenziale di tumori mammari richiede l'adozione di particolari metodi detti a "contrasto dinamico" (*dynamic contrast enhancement*) utilizzati in condizioni di alta risoluzione sia spaziale che temporale. Questi metodi si basano essenzialmente sulla misura dell'evoluzione temporale dell'incremento di segnale di risonanza magnetica indotto in masse tessutali di diversa natura, a seguito della somministrazione di un opportuno agente di contrasto paramagnetico (generalmente, un chelato del gadolinio, quale Gd-DTPA o analoghi). La cinetica di variazione dell'intensità del segnale indotta dall'agente di contrasto rappresenta un criterio importante di discriminazione tra tessuti mammari, ivi comprese masse tumorali e lesioni non maligne. I tumori di tipo invasivo tendono a presentare un forte aumento iniziale del segnale (tipicamente entro due minuti dall'iniezione dell'agente di contrasto), seguito da plateau o da effetto di wash out, mentre le lesioni benigne presentano un aumento più tardivo, senza raggiungere un effettivo plateau, nelle condizioni di misura generalmente adottate in questo tipo di analisi.

L'esame MRI a contrasto dinamico viene tipicamente effettuato su paziente in posizione prona, preferenzialmente a campi magnetici elevati (1,0-1,5 T) e utilizzando bobine dedicate per la mammella, bilaterali e sincrone, appositamente progettate per ottimizzare il rapporto segnale-rumore. L'indagine (non dolorosa) consiste nell'acquisizione (e successiva elaborazione) di scansioni successive effettuate a tempi prefissati, sia prima che dopo la somministrazione dell'agente di contrasto, sotto forma di bolo *i.v.* Nel caso del Gd-DTPA la dose è tipicamente dell'ordine di 0,1 mmol/kg di peso corporeo (corrispondente al 50% della dose normalmente usata nelle sequenze di imaging di tipo spin-eco). I protocolli di acquisizione delle immagini

ni in 2 o 3 dimensioni (2D o 3D) consistono nell'applicazione di sequenze veloci di impulsi ad eco di gradiente (SPGR), ad esempio, di tipo FLASH (*fast low angle shot*), FISP (*fast imaging with steady precession*) o EPI (*echo-planar imaging*). Queste sequenze possono essere associate ad impulsi selettivi per la soppressione dei segnali del tessuto adiposo.

Le tecniche mammografiche a MRI consentono di ottenere immagini di sezioni contigue ad elevata risoluzione del parenchima e di localizzare carcinomi mammari di piccola dimensione (circa 3 mm) anche in tessuti mammari ad elevata densità ghiandolare.

Analisi pilota condotte in centri di ricerca clinica su oltre 12 000 casi in Europa e alcune migliaia di casi negli USA, hanno delineato le attuali potenzialità della tecnica MRI in merito a: 1) sensibilità di rivelazione di lesioni tumorali (>98% nell'associazione della MRI con mammografia convenzionale a raggi X); 2) ricerca di tumori primari; 3) accuratezza della misura dell'estensione della lesione tumorale e accertamento di lesioni multicentriche; 3) caratterizzazione dell'eterogeneità tessutale della lesione; 4) esclusione di recidive. Il metodo non è invece considerato utile per la rivelazione di microcalcificazioni o di lesioni infiammatorie.

Sebbene la materia sia tuttora in corso di sviluppo e valutazione, sia a livello tecnologico che clinico, l'applicazione della MRI a contrasto dinamico alla diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio di CM ereditario viene annoverata tra le indicazioni più appropriate di questa tecnica innovativa, in considerazione della sua elevata sensibilità, anche nei casi di seni densi.

Come già accennato sopra, merita inoltre particolare rilievo il fatto che, poiché la cinetica del segnale MRI dopo somministrazione dell'agente di contrasto dipende da parametri tissutali quali la permeabilità microvascolare e la frazione di volume extracellulare, il metodo si presta allo sviluppo di nuovi indicatori MRI di prognosi istopatolo-

gica *in vivo*, basati sulle ben note correlazioni tra angiogenesi e progressione tumorale. Sono infine in corso di sviluppo nuovi modelli interpretativi dell'immagine MRI a contrasto dinamico della mammella, al fine di integrare il dato di "enhancement" con le caratteristiche morfologico-strutturali del tessuto mammario, al fine di aumentare la specificità dell'analisi.

Si ritiene pertanto che metodi MRI a contrasto dinamico, utilizzati congiuntamente ad altre tecniche mammografiche già in uso, secondo protocolli specifici per fascia d'età, possano contribuire in misura significativa a: 1) ridurre i falsi negativi e i falsi positivi della mammografia convenzionale; 2) potenziare la capacità diagnostica dell'analisi senologica nei casi di alta densità ghiandolare, di aree cicatriziali e di altri casi di scarsa "visibilità" della lesione ai raggi X; 3) fornire un ausilio di alta accuratezza diagnostica nella caratterizzazione delle lesioni, nel monitoraggio terapeutico e nella diagnosi precoce di recidiva dopo trattamento chirurgico o radioterapico; 4) fornire un metodo di intervento precoce per soggetti ad alto rischio.

La materia è tuttavia ancora in corso di studio e ricerca, sia a livello tecnico che oncologico. Emerge in particolare la necessità di standardizzare a livello multicentrico le metodologie di acquisizione e i protocolli di post-processing del segnale ed analisi dei dati, al fine di ottimizzare la specificità del metodo e ridurre quindi le percentuali di falsi positivi, associati all'elevata sensibilità della MRI a contrasto dinamico.

Tra i principali fattori che influenzano accuratezza e specificità della MRI si annoverano: fattori tecnici quali lo spessore di strato (effetti di volume parziale); artefatti associati al movimento del paziente e al battito cardiaco; dose dell'agente di contrasto; scelta delle sequenze di acquisizione; metodi di soppressione di segnali del grasso; fattori ormonali (nelle donne in età fertile o nei casi di terapia ormonale sostitutiva);

linee guida per l'interpretazione dell'immagine.

Inoltre, il significato degli attuali metodi di screening diagnostico di gruppi ad alto rischio non è stato ancora sufficientemente approfondito, anche per le implicazioni che ne derivano a livello di sorveglianza e counselling di soggetti positivi a test genetici. Questo tipo di screening richiede quindi la messa a punto di protocolli di monitoraggio e di controlli di qualità uniformi sul territorio nazionale, sia per ottimizzare le valutazioni di efficacia diagnostica, sia per offrire al soggetto a rischio un percorso integrato di assistenza oncologica, medico-genetica e psico-oncologica, adeguato alle specifiche esigenze di natura individuale e sociale associate alla consapevolezza del rischio.

Un altro aspetto di particolare interesse ai fini della programmazione sanitaria è quello relativo alla stima del rapporto costo/beneficio dell'uso di queste metodologie. Non vi è dubbio che gli elevati costi di analisi MRI a corpo intero rappresentano un fattore limitativo all'impiego di tecnologie MRI per programmi di screening di diagnostica mammografica su ampia scala. E' tuttavia facilmente prevedibile una netta riduzione del rapporto costo/beneficio nell'impiego di queste metodologie diagnostiche ad elevata sensibilità, nell'ambito di un piano sanitario mirato alla prevenzione e alla sorveglianza di un gruppo ben identificato e ristretto di soggetti, quale è di fatto quello delle donne a rischio genetico di tumore mammario, in età pre-menopausale. Non è infine da escludere lo sviluppo, nel prossimo futuro, di apparecchiature MRI dedicate alla diagnostica mammografica, qualitativamente accettabili e meno onerose rispetto alle attuali apparecchiature di tipo *whole-body*; sia per quanto riguarda i costi di acquisto che quelli di esercizio.

Queste considerazioni hanno recentemente suggerito l'opportunità di attivare in diversi paesi, sia in Europa che negli Stati Uniti, programmi di ricerca e gruppi di studio rivolti alla valutazio-

ne comparativa multicentrica di tecniche MRI a contrasto dinamico e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico. Tali ricerche sono finalizzate ad ottenere, mediante sforzi congiunti a livello nazionale e internazionale, la significatività statistica dei dati necessaria a completare il processo di valutazione nel più breve tempo possibile e quindi trasferire all'autorità sanitaria e accademica esperienze, conclusioni e protocolli messi a punto presso Centri-pilota di ricerca clinica e tecnologica avanzata.

Programmi di ricerca attualmente in corso

La necessità di associare i test di suscettibilità ereditaria al CM a più ampi programmi di ricerca volti alla definizione di appropriati interventi sanitari di prevenzione e sorveglianza (ivi inclusi piani di informazione, counselling e screening diagnostico e management del soggetto a rischio) è divenuta imperativa in diversi paesi, ed ha promosso in questi ultimi anni una serie di iniziative di ricerca a livello di Organismi governativi e di Associazioni scientifiche e sanitarie. Tra questi si annoverano in particolare: a) National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA (NCI Protocol # 95-HG-0085 "Outcomes of Education and Counselling for BRCA1 testing"); b) US Public Health Service's Office for Women's Health, Cancer Risk Evaluation Programme ("International Working Group for Breast MRI"), USA; c) Hamilton Regional Cancer Center, Hamilton Health Services Corporation e Ontario Breast Cancer Screening, Canada; d) Breast Cancer Linkage Consortium (associazione internazionale); e) Medical Research Council e National Health Service Research and Development ("Advisory Group of the UK Study of MRI Screening for Breast Cancer"), Regno Unito; f) Dutch National Health

Organization and Government, Olanda; g) Deutsche Krebshilfe, Germania; numerosi Consorzi universitari in Germania, Svezia, Francia, Stati Uniti e Canada.

Nel settembre 1998 si è tenuto a Dublino il primo Convegno internazionale dedicato al tema "MR Screening in Women at High Genetic Risk of Breast Cancer. Current and Planned Studies, International Collaboration and Combined Analysis", organizzato dall'Advisory Group of the UK Study of MRI Screening for Breast Cancer in collaborazione con il Breast Cancer Linkage Consortium. Nel corso del Convegno sono stati presentati razionale, obiettivi, e protocolli di una serie di progetti di ricerca già operativi o in corso di attivazione in diversi paesi, sul tema della valutazione comparativa della MRI e di metodi diagnostici convenzionali per la diagnosi precoce di tumori mammari in donne a rischio genetico di CM. Il Convegno ha messo in luce l'opportunità di: a) armonizzare criteri di reclutamento, aspetti etici, protocolli diagnostici e controlli di qualità adottati dagli studi-pilota in corso; b) instaurare una rete di scambi tra i gruppi operativi per la formazione del personale sanitario; c) potenziare la significatività statistica dei dati mediante analisi comparativa congiunta e valutazione multicentrica dei risultati. A conclusione del Convegno sono stati inoltre delineati razionale e obiettivi di una possibile Azione concertata, da proporre nell'ambito del prossimo 5° Programma quadro di ricerca e sviluppo dell'Unione europea, con la partecipazione dei paesi che hanno già avviato progetti di ricerca per lo screening diagnostico di soggetti a rischio genetico di tumore mammario.

Per quanto concerne l'Italia, nel 1998 è stata predisposta, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, una rete di Centri ad alta specialità, per l'esecuzione di un programma nazionale di ricerca finalizzato alla valutazione comparativa di tecniche MRI a contrasto dinamico e di imaging convenzionale,

nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico. Questa rete multicentrica coinvolge al momento una serie di unità operative di ricerca clinico-oncologica, ciascuna delle quali già comprende al proprio interno tutte le competenze interdisciplinari e le risorse necessarie all'immediata attivazione di questo programma di ricerca (in forma localmente autonoma, sebbene coordinata centralmente). Ciascuna delle unità operative è costituita da: a) Centro(i) di diagnostica molecolare con esperienza pluriennale in analisi mutazionali BRCA1 e/o BRCA2; b) Centro(i) di risonanza magnetica con esperienza diretta e consolidata in analisi MRI a contrasto dinamico della mammella, integrato(i) con unità di diagnostica senologica di tipo convenzionale; c) Centro(i) di riferimento per l'assistenza clinico-oncologica, consulenza psico-oncologica e genetico-medica. Al momento, questa rete multicentrica coinvolge, oltre l'Istituto Superiore di Sanità, istituti nazionali di ricerca tumori (Roma, Milano, Genova, Aviano, Napoli), istituti e/o i policlinici universitari (Roma, Pisa, Genova, Padova, Udine, Napoli), strutture ospedaliere (Torino e Genova) e un Centro interdisciplinare di counselling genetico (Napoli). Dato il crescente impatto della problematica a livello socio-sanitario, si prevede la progressiva espansione di questa rete multicentrica a regioni e centri al momento non ancora rappresentati, per l'attuale mancanza di laboratori di diagnostica molecolare specializzati in analisi mutazionali BRCA1 e BRCA2. Qualora approvato dall'Autorità sanitaria nazionale, lo studio verrà condotto secondo protocolli di arruolamento, counselling genetico, assistenza clinico- e psico-oncologica, monitoraggio diagnostico e controlli di qualità concordati a livello nazionale, in armonia con i protocolli adottati dagli analoghi programmi di ricerca in corso in altri paesi e, possibilmente, in collaborazione con il proposto progetto di Azione concertata europea.

Progetto per la realizzazione di un data base per le AIDS help-line europee

A cura dell'équipe del progetto*

L'opera di prevenzione attraverso l'informazione sanitaria è una delle più efficaci misure per contenere la diffusione dell'infezione da HIV nella popolazione generale.

I singoli governi degli stati membri della Commissione europea sembrano, infatti, ormai convinti dell'importanza sempre maggiore di impiegare risorse non solo nel settore delle cure mediche, ma anche nella prevenzione e nell'educazione alla salute; perché ciò si concretizzi è fondamentale che la legislazione e la programmazione di ogni paese siano coordinate tra loro.

Oggi, molte nazioni europee utilizzano il telefono come strumento di informazione scientifica su tematiche sanitarie, come punto di ascolto privilegiato per valutare nel tempo gli eventuali cambiamenti nei bisogni informativi di ampie fasce di popolazione e come mezzo utile per meglio mirare le future campagne informative.

In Italia, nel giugno 1987, la Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNLA) ha istituito presso il Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Telefono Verde AIDS (TVA). Il TVA è un Servizio nazionale che svolge attività di prevenzione primaria e secondaria sull'infezione da HIV e sull'AIDS alla popolazione generale, attraverso un'informazione scientificamente corretta, personalizzata, erogata con la tecnica del counselling telefonico.

La Commissione europea - Direzione generale V, sulla base delle singole esperienze delle AIDS help-line degli stati membri ha dato mandato attraverso l'approvazione del progetto "Project for the realization of a database for the European AIDS help-lines", di studiare con i colleghi di altre AIDS help-line europee, la possibilità di costituire un network allo scopo di realizzare un modello standardizzato per la raccolta dei dati, un sistema di codifica comune dell'attività telefonica svolta dalle varie linee e di confrontare le modalità e la qualità delle informazioni erogate ai cittadini dei singoli paesi.

Il presente progetto, realizzato attraverso l'uso dei servizi forniti da Internet, ha come principale obiettivo quello di costituire una rete tra le AIDS help-line dei paesi membri attraverso:

a) la creazione di un sito Internet gestito dal TVA, che consentirà di:

- creare un'area riservata agli operatori delle singole help-line al fine di scambiare informazioni sull'infezione da HIV e sull'AIDS;
- inserire home-page delle linee telefoniche aderenti al progetto;

- creare l'opportunità di effettuare ricerche sia sulla rete che nella banca dati costruita all'interno del sito;

- creare forum permanenti riservati a tutti gli operatori delle help-line aderenti al progetto;

- creare una mailing list riservata e fornire caselle e-mail a tutti gli operatori delle linee telefoniche aderenti al progetto;

b) la realizzazione di una banca dati informativa computerizzata comune, accessibile alle linee telefoniche europee aderenti al progetto;

c) la realizzazione di una banca dati dedicata a tutta l'utenza interessata alle tematiche relative all'infezione da HIV e all'AIDS in diverse lingue;

d) la creazione di codifiche numeriche comuni per una raccolta dati utile ad indagini statistiche più approfondite.

Il TVA, con i fondi del finanziamento europeo del progetto, ha fornito alle help-line partecipanti la seguente attrezzatura :

- computer comprensivo di modem, sounds cards, microfono, web cam;
- abbonamento per 12 mesi a Internet.

Al presente progetto hanno aderito le seguenti AIDS help-line europee: Stichting AIDS Fonds - Amsterdam; Hot Line AIDS - Barcelona; AIDS Danisma Merkezi - Berlin; Berlinger AIDS Hilfe - Berlin; AIDS Hilfekiln - Koln; AIDS Hilfe Leipzig - Leipzig; SOS Sida - Lisboa; AIDS Bero-dung - Luxembourg; Apsyde - Madrid; Sida Info Service - Paris; AIDS Jouren - Stockholm, che collaboreranno inviando

informazioni e dati sulla propria attività e sulle pubblicazioni prodotte previa costruzione di un adeguato programma di software che rispetti le esigenze dei singoli partecipanti.

Infine, tale lavoro permetterà una maggiore intercomunicazione tra le diverse AIDS help-line europee, la rilevazione delle carenze informative su target specifici e l'eventuale organizzazione di campagne di educazione sanitaria il più possibile mirate.

L'analisi integrata dei dati potrà, anche, permettere la stesura di un rapporto annuale per la Commissione europea, di linee guida e di moduli didattici per la formazione di operatori di help-line e di centri di ascolto.

Un primo passo verso la realizzazione di tale progetto si è compiuto il 5 e il 6 febbraio 1999 con un meeting svoltosi presso l'Aula Magna dell'ISS, al quale hanno partecipato tutti i rappresentanti delle AIDS help-line europee aderenti all'iniziativa e i referenti della Commissione europea - Direzione generale V.

Al termine dei lavori sono stati raggiunti due importanti obiettivi:

- l'adesione di tutti i partecipanti ad un protocollo di intesa che regola ruoli e competenze dei partner europei;

- l'accettazione di una scheda comune di raccolta dati relativi all'attività svolta dalle singole help-line.

**L'équipe del progetto è composta da:*

Giovanni Rezza - Responsabile scientifico

Pietro Gallo - Presentatore e esecutore

Anna Maria Luzi - Coordinatrice TVA

Laura Camoni - Ricercatrice TVA

Giampiero Ciappina - Tecnico informatico TVA

Daniela Pino - Responsabile segreteria scientifica.

Per ulteriori informazioni rivolgersi:

Dott. Pietro Gallo, Telefono Verde AIDS,

Tel. : 0649902168; Fax: 0649902695;

E-mail: pietro.gallo@iss.it

Simposio

Aspetti microbiologici ed epidemiologici delle infezioni causate da *Corynebacterium diphtheriae* e da altri corinebatteri

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 14 maggio 1999

Corso di

Epidemiologia di base

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 17-21 maggio 1999

Giornata di studio

Epatite A trasmessa con gli alimenti

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 18 maggio 1999

Per informazioni su convegni, congressi, corsi e seminari rivolgersi alla Segreteria per le attività culturali

Rapporti ISTISAN

A cura del Servizio per le attività editoriali

98/30

Glicol eteri: identificazione dei rischi possibili per la riproduzione umana

Maria Elsa Traina, Carla Cini, Franca Davanzo, Paola Di Prospero, Irene Figà-Talamanca, Alberto Mantovani, Ida Marcello, Grazia Petrelli, Augusta Piccardi e Elisabetta Urbani
1998, 61 p.

Alcuni glicol eteri (GE) possono costituire un rischio per la riproduzione umana: i loro effetti nocivi sullo sviluppo e sul sistema riproduttivo maschile sono ampiamente documentati dagli studi di tossicologia sperimentale e per alcune di queste sostanze esistono studi epidemiologici nelle popolazioni professionalmente esposte, mirati alla valutazione dei medesimi effetti embriotossici, teratogeni e sulla fertilità maschile. Ciò ha permesso per alcuni derivati dell'etilene glicol (metilglicol, etilglicol, ecc.), una più precisa classificazione relativa al grado di pericolosità e la revisione della normativa sulla prevenzione dei rischi associati ai GE nei luoghi di lavoro. La presente rassegna intende rappresentare uno strumento di lavoro per chi compie studi di tossicologia sperimentale e di epidemiologia nel campo della riproduzione attraverso una revisione critica: degli studi di tossicologia ed epidemiologia disponibili in letteratura sui GE; dei metodi di monitoraggio biologico attualmente proposti per caratterizzare l'esposizione umana a queste sostanze; degli aspetti normativi tuttora oggetto di dibattito a livello internazionale, perché possa essere attuata una migliore prevenzione del rischio riproduttivo negli ambienti di vita e di lavoro.

98/31

Tumori e malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici

Susanna Lagorio, Pietro Comba, Ivano Iavarone e Giovanni A. Zapponi
1998, 162 p.

Vengono esaminati gli studi epidemiologici che hanno analizzato il rischio di tumori e di malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione residenziale e lavorativa a campi elettrici e magnetici a frequenza industriale (50 o 60 Hz). Per quanto attiene le neoplasie, i risultati degli studi epidemiologici sull'incidenza di leucemia infantile in relazione all'esposizione residenziale e di leucemia linfatica cronica in relazione all'esposizione professionale suggeriscono un ruolo dell'esposizione a campi magnetici a bassissima frequenza nell'eziologia di questi tumori. Non è per ora adeguatamente dimostrato il carattere causale di tale associazione. Per quanto attiene le malattie neurodegenerative, sono stati esaminati studi relativi ai rischi di malattia del motoneurone, di demenza di Alzheimer e di morbo di Parkinson; le evidenze epidemiologiche sull'associazione tra queste patologie e l'esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz hanno carattere preliminare e una valutazione è per ora prematura. Vengono infine discussi i requisiti di nuovi studi epidemiologici e gli orientamenti di sanità pubblica in situazioni caratterizzate da ampi margini di incertezza.

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: **Giuseppe Benagiano**

Direttore responsabile: **Wilma Alberani**; Redazione: **Paola De Castro, Carla Faralli**

Composizione, Stampa e Distribuzione: **Patrizia Mochi, Massimo Corbo**

Realizzazione in Internet (<http://www.iss.it/pubblicazioni/notiziar.htm>): **Marco Ferrari**

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649901 - Telex 610071 ISTISAN I - Teleg. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax 0649387118

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 1999 - Numero chiuso in redazione il 26 febbraio 1999