

REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - Seduta del 4 marzo 2005 - Deliberazione N. 344 - Area Generale di Coordinamento - N. 20 - Assistenza Sanitaria - **Approvazione progetti per lo screening delle lesioni preneoplastiche e prevenzione del carcinoma del cavo orale; per la diagnosi precoce del carcinoma endometriale in pazienti a rischio, e per la prevenzione delle infezioni perinatali.**

*omissis*

**PREMESSO:**

- che la Regione Campania è da tempo attivamente impegnata nella preparazione di atti di programmazione, indirizzo, coordinamento e Supporto tecnico alle AA.SS.LL. ed AA.OO.SS. tesi a promuovere il miglioramento dei servizi alla persona;
- che in Regione Campania sono già attive campagne di screening dei tumori della sfera genitale femminile, del colon retto;
- che è stato altresì previsto l'incremento di tale attività anche per gli altri screening scientificamente validati, quale lo screening delle Lesioni Preneoplastiche e la Prevenzione del Carcinoma del Cavo Orale nonchè lo screening per la diagnosi precoce del carcinoma endometriale nelle pazienti a rischio;
- che il Piano Sanitario Regionale 2002/2004 tra gli obiettivi per la tutela della salute materno infantile pone gli interventi atti a prevenire le patologie materne causa di ritardi di accrescimento intrauterino, prematurità, malformazioni maggiori ed altre patologie neonatali assicurando, a tal fine, interventi preventivi e diagnostici di provata efficacia;

**VISTE:**

- la L. 502/94;
- la L.R. 32/94;
- la L.R. n. IO dell'11.07.2002 "Piano Sanitario Regionale (PSR) 2002-2004", approvato con Deliberazione n. 129/3 dal Consiglio Regionale della Campania - VII Legislatura - nella Seduta del 20 giugno 2002- e pubblicato sul BURC 18 luglio 2002 - Numero Speciale, che ha fissato le priorità regionali in tema di prevenzione oncologica, in armonia con le linee guida del Piano Oncologico Nazionale (PON) pubblicato sul supplemento ordinario della GU n.100 del 2/5/2001 - Serie Generale.

A tal proposito il PSR pone tra le azioni specifiche da attuare:

- il potenziamento delle attività di screening oncologici di documentata efficacia da rendere disponibili in tutto il territorio regionale secondo le indicazioni delle linee guida nazionali;
- l'implementazione, sotto forma di studi di fattibilità e/o sperimentazione epidemiologica, di programmi di screening di altre patologie prevenibili.
- Le "Linee - Guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza oncologica in Regione Campania" (piano Oncologico Regionale) pubblicate sul BURC 19 novembre 2003 che hanno esplicitato gli obiettivi specifici regionali in tema di potenziamento delle attività di prevenzione oncologica sul territorio regionale, indicando, tra gli altri:

- 1) promozione dell'estensione all'intero territorio regionale di programmi di screening di documentata efficacia;
  - 2) realizzazione dei programmi di prevenzione primaria mirati alle patologie per le quali l'efficacia degli interventi preventivi sia documentata;
  - 3) promozione di studi di fattibilità o sperimentazione epidemiologica per lo screening di altre neoplasie di rilevanza regionale;
- che la stessa L.R. IO/2002 ha fissato, tra gli obiettivi e le azioni specifiche, la tutela della salute materno infantile;

**TENUTO CONTO:**

- che con nota del 10 febbraio 2005, il Dipartimento Assistenziale di Anatomia Patologica e Fitopatologia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" ha inviato il "Progetto Pilota per lo Screening delle Lesioni Preneoplastiche e la Prevenzione del Carcinoma del Cavo Orale rivolto alla popolazione target residente in Regione Campania", di durata biennale, e la relativa richiesta di finanziamento di E. 200.000,00;
- che con nota n. 317/2005, il Dipartimento Clinico di Ginecologia, Ostetricia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" ha inviato il progetto "Intervento Pilota per la Diagnosi Precoce del Carcinoma endometriale nelle pazienti a rischio" e la relativa richiesta di finanziamento di E.279.999,00;
- che l'A.O.U.P. "Federico II" ha trasmesso il progetto del Dipartimento Assistenziale di Patologia Clinica - Area funzionale di Microbiologia: Prevenzione delle malattie infettive perinatali", di durata triennale, e la relativa richiesta di finanziamento di E.300.000,00;

**RITENUTO:**

- opportuno approvare tali progetti pilota, così come predisposti, che consentono di sviluppare e organizzare dei modelli operativi multifunzionali da esportare successivamente su tutto il territorio regionale, con opportuna valutazione delle criticità riscontrate;
- di impegnare con successivo provvedimento monocratico la somma complessiva di E.779.999,00 da imputare sul cap.7078 dell'U.P.B. 4.15.38 del Bilancio Regionale di previsione 2005 in esercizio provvisorio che presenta la necessaria disponibilità;

**CONSIDERATO:**

- che gli stessi Progetti rispondono agli obiettivi ed alle azioni del PSN e del PSR in materia di prevenzione oncologica e di tutela della salute materno infantile;
- che gli stessi hanno doppia valenza sia sotto l'aspetto Sanitario che Scientifico;
- che non esistono progetti analoghi;

Propongono, e la Giunta, in conformità, a voto unanime

**DELIBERA**

Per le considerazioni esposte in premessa che qui si intendono integralmente riportate:

- di approvare i sottoelencati progetti:

1) “Progetto Pilota per lo Screening delle Lesioni Preneoplastiche e la Prevenzione del Carcinoma del Cavo Orale” elaborato dal D.AS. Anatomia Patologica e Fitopatologia dell’Università degli Studi di Napoli “Federico II”, rivolto alla popolazione target residente in Regione Campania;

2) “Intervento Pilota per la Diagnosi Precoce del Carcinoma endometriale nelle pazienti a rischio” presentato dal Dipartimento Clinico di Ginecologia, Ostetricia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell’Università degli Studi di Napoli “Federico II”;

3) “Prevenzione delle infezioni perinatali” presentato dal Dipartimento Assistenziale di Patologia Clinica - Area Funzionale di Microbiologia dell’A.U.O:P: “Federico II”;

- di approvare altresì la richiesta finanziaria in essi contenuta, pari a complessivi euro 779.999,00, che sarà impegnata successivamente con atto monocratico, da imputare sul cap. 7078 dell’U.P.B. 4.15.38 del Bilancio Regionale di previsione 2005 in esercizio provvisorio che presenta la necessaria disponibilità;

- di inviare il presente atto al Settore Assistenza Sanitaria, per quanto di competenza ed al Settore Stampa, Documentazione, Informazione e Bollettino Ufficiale per la relativa pubblicazione.

Il Segretario  
*Di Lello*

Il Presidente  
*Bassolino*



## PROGETTO SPERIMENTALE

### Titolo

**PROPOSTA DI PROGETTO PILOTA PER LO SCREENING DELLE LESIONI PRENEOPLASTICHE E LA PREVENZIONE DEL CARCINOMA DEL CAVO ORALE CON RICERCA DI NUOVI FATTORI PROGNOSTICI BIOMORFOLOGICI.**

IL PRESENTE ALLEGATO  
CONSTA DI N° 38 FACCIATE

ALLEGATO ALLA DELIBERA:

04.05.05 000844

Il Segretario della R. della Campania  
: *Avv. M. P. Nello*

### Dipartimenti interessati al progetto:

**Dipartimento Assistenziale di Anatomia Patologica e Citopatologia**

**AUP Policlinico, Università Federico II di Napoli**

**Dipartimento Assistenziale di Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo-Facciale**

**AUP Policlinico, Università Federico II di Napoli**

### *Sommario*

*L'incidenza delle neoplasie muco-cutanee della regione di testa/collo ed in particolare del cavo orale è in rapido incremento. In particolare, il carcinoma a cellule squamose è il tumore maligno più frequente del cavo orale. Questo carcinoma è responsabile di circa il 4% delle morti per cancro nei maschi e dell'1% nelle femmine, nonostante il distretto orale sia un territorio di facile accessibilità.*

*E' indispensabile istituire procedure di screening della popolazione asintomatica, miranti a selezionare soggetti esposti a fattori di rischio per carcinoma orale.*

*A tal fine potrebbero essere sufficienti alcuni accorgimenti ed una standardizzazione dell'iter diagnostico clinico per identificare con maggiore accuratezza ed anticipo le lesioni preneoplastiche più aggressive e quelle neoplastiche in stadio precoce di sviluppo.*

*Il coinvolgimento del medico di base in tale compito, fornendo gli strumenti formativi necessari per l'identificazione delle lesioni a rischio da sottoporre allo specialista, potrebbe essere assai utile per raggiungere gli scopi del progetto.*

*Infine, identificare nuovi parametri biomolecolari che, in aggiunta alle principali caratteristiche istologiche, siano in grado di consentire una precoce ed accurata valutazione prognostica delle singole lesioni, potrebbe essere altamente utile per discriminare lesioni capaci di rapida evoluzione da lesioni relativamente "statiche".*

CB

## INTRODUZIONE

In tema di salute pubblica, la patologia oncologica attualmente costituisce il settore a maggiore richiesta di impegno strategico in termini di risorse umane, scientifiche ed economiche.

Il cavo orale e la faringe (vie aereo-digestive superiori) sono al quarto posto come sito preferenziale di insorgenza tra tutti i tumori maligni nei paesi industrializzati, con centinaia di migliaia di ammalati per anno e con sopravvivenza a cinque anni del 30-50%.

La riduzione dell'incidenza, della mortalità e della spesa sanitaria (molto elevata per la necessità di particolari terapie con lunghi tempi di degenza) è uno degli obiettivi fondamentali della ricerca che, in ambito oncologico oro-maxillo-facciale, punta ad agire sulla individuazione e prevenzione dei fattori di rischio e sulla messa a punto di sempre più avanzate tecniche diagnostiche che consentano di aumentare la precocità dell'identificazione delle lesioni a rischio e l'affidabilità della diagnosi.

Il carcinoma del cavo orale è preceduto dalle cosiddette lesioni preneoplastiche, definibili come alterazioni tissutali che, pur non presentando le caratteristiche biologiche ed istologiche tipiche delle neoplasie, possono sviluppare malignità. Tali lesioni, di cui i più noti esempi sono costituiti dalle eritroplachie e da alcune leucoplachie, sono in gran parte diagnosticabili o almeno sospettabili clinicamente.

La prevenzione secondaria rappresenta l'unico mezzo efficace disponibile per interferire positivamente sulla storia della malattia neoplastica e delle lesioni preneoplastiche, in quanto è in grado di aumentare il numero dei casi diagnosticati nelle fasi iniziali, riducendo la mortalità globale e/o consentendo una migliore qualità di vita ai pazienti.

Le maggiori difficoltà in senso clinico riguardano la possibilità *reale* di effettuare uno screening su una popolazione a rischio molto ampia, raggruppabile in 3 fasce: soggetti esposti a fattori di rischio, soggetti affetti da lesioni precancerose e soggetti già operati di carcinoma orale in

follow up, nei quali indagare la presenza di eventuali recidive o "second primari tumor" possibili nel 20-50 % dei casi.

*L'istituzione di un corretto ed articolato programma di screening costituisce l'intervento di Sanità pubblica più idoneo ad identificare le malattie nella fase preclinica.*

Nel caso specifico del carcinoma del cavo orale, che per la facile accessibilità del distretto anatomico su cui agisce è, forse ancor più di quello della cervice uterina, un esempio ideale di patologia per la quale la validità di un programma clinico di screening è facilmente prevedibile, in realtà si è ben lontani dall'attuazione di un simile programma.

In termini operativi, la modalità più idonea per la realizzazione di tale obiettivo è rappresentata dalla possibilità di controllare la popolazione a rischio soprattutto attraverso i servizi operanti a livello territoriale, operando in prima istanza una corretta selezione dei pazienti esposti a fattori di rischio quali fumo di sigaretta, alcolici ed infezioni virali, quali l'infezione da HPV ed HCV.

Oltre ai presidi specifici di odontostomatologia, si potrà prevedere una opportuna informazione dei medici di base (general practitioner), che potranno così costituire un primo sistema di filtro della popolazione generale, mediante l'identificazione delle lesioni "a rischio" della mucosa del cavo orale, da sottoporre alla ulteriore valutazione del personale operante presso le strutture odontoiatriche attive sul territorio regionale.

Il personale attivo presso tali strutture potrà quindi mettere in atto un approccio clinico accurato, che si avvalga anche di tecniche colorimetriche e dell'eventuale idoneo utilizzo di tecniche biotiche mirate.

L'introduzione dell'uso combinato di tali metodiche operative si è rivelato infatti in grado di consentire un'adeguata accuratezza diagnostica, senza gravare la comunità di costi eccessivi.

Le forme neoplastiche individuate in fase pre-sintomatica sono spesso guaribili con la semplice escissione chirurgica, senza il corredo di costose terapie farmacologiche o fisiche, gravate da lunghi tempi di degenza e che richiedono inoltre elevate competenze specifiche.

Attualmente non esistono dati precisi di incidenza, prevalenza e mortalità per carcinoma orale relativi alla regione Campania, nè informazioni sulla disponibilità e l'interesse della popolazione ad essere sottoposta a programmi di screening. Tuttavia, i dati relativi al numero di biopsie effettuate per sospetto clinico di carcinoma orale e/o lesioni preneoplastiche analizzate in strutture-campione di riferimento, quali il Dipartimento di Anatomia Patologica e Citopatologia dell'Università Federico II di Napoli, con circa 500 casi registrati nel solo 2004, costituiscono una inquietante spia della rilevanza dell'incidenza di tali lesioni nella Regione Campania e della necessità della istituzione di un adeguato programma di screening.

## SCOPI DEL PROGETTO

1.

Valutazione della possibilità di istituzione di un programma di informazione dei medici di base, che, oltre a contribuire ad effettuare un'opportuna selezione dei pazienti esposti a fattori di rischio, asintomatici, dovranno essere messi in condizione di individuare clinicamente le lesioni "sospette" della mucosa del cavo orale nella popolazione generale.


Questo programma di informazione potrà prevedere anche *trial* formativi specifici da condurre per via informatica, consentendo così di raggiungere rapidamente attraverso e-mail un elevato numero di medici, istituendo inoltre un canale aperto di comunicazione fra essi ed eventuali centri-pilota di riferimento.

2.

Verifica dell'efficacia delle tecniche diagnostiche attualmente disponibili e della formazione del personale sanitario operante presso i presidi pubblici di medicina orale della Regione Campania, anche attraverso l'istituzione di centri pilota, al fine di raggiungere una omogenizzazione delle procedure da attuare per la diagnosi precoce del carcinoma orale e dei suoi precursori.

3.

Ricerca su preparati istologici di nuovi marcatori biomolecolari in grado di predire con maggiore attendibilità il potenziale biologico evolutivo delle lesioni preneoplastiche e/o neoplastiche.

 Definito il potenziale diagnostico e prognostico delle molecole valutate, si potrà proporre un algoritmo sperimentale da utilizzare sia nella fenotipizzazione dei carcinomi del cavo orale (individuazione delle caratteristiche biologiche di ciascun caso di neoplasia), rendendo possibile la "personalizzazione" della terapia post-chirurgica, sia nell'individuazione delle



lesioni preneoplastiche a maggiore aggressività biologica (alto rischio di trasformazione), per le quali potrà essere indicato un più stretto follow-up clinico e/o l'uso di terapie farmacologiche mirate.



## METODOLOGIA

### INFORMAZIONE SPECIFICA PER I MEDICI DI BASE

- istituzione di corsi compatti di formazione da parte di team composti da medici odontoiatri e chirurghi maxillo-facciali
- e-learning, eventualmente accreditato per la formazione ECM presso la Regione Campania, costituito da unità didattiche frontali ed unità interattive basate sullo schema di domanda a risposte multiple

*Scopo finale di questa fase è l'apprendimento, da parte dei medici di base, dei principali criteri clinici di diagnosi differenziale delle lesioni a rischio del cavo orale.*

### FASE DI SELEZIONE

1. Esame clinico del cavo orale nella popolazione generale da parte delle figure professionali afferenti alle strutture pubbliche odontoiatriche regionali.
2. Selezione dei pazienti esposti a fattori di rischio quali fumo, alcool ed infezioni virali (da EBV, HCV, HPV, HSV, etc.)

La valutazione del paziente dovrà prevedere la seguente sequenza operativa:

- Impostazione del rapporto medico-paziente più idoneo al raggiungimento dell'obiettivo che ci si propone, mediante informazione corretta da parte del medico sulle procedure diagnostiche da attuare e sui vantaggi dei risultati da raggiungere.
- Acquisizione del consenso informato da parte del paziente per proseguire nelle fasi successive
- Raccolta dell'anamnesi fisiologica con particolare riguardo per il fumo di sigaretta ed il consumo di alcolici



- Raccolta dell'anamnesi patologica comprendente indagini sierologiche per infezioni virali
- Inserimento del paziente nel gruppo di studio
- L'esame obiettivo clinico dei tessuti orali e periorali dovrà prevedere l'utilizzo di metodiche colorimetriche vitali con selezione dei pazienti captanti.

L'utilizzo di colorazioni vitali quali il blu di toluidina consente infatti di identificare aree a rischio non altrimenti evidenziabili e di chiarire se l'area in esame contenga popolazioni cellulari in attiva proliferazione e sia quindi da indagare istologicamente. Attualmente tutto ciò è affidato all'ispezione visiva soggettiva e non esistono per il cavo orale sistemi di rilevamento di immagini che consentano di ottenere un ingrandimento (analogo alla nevosopia) e una verifica colorimetrica computerizzata della lesione.

- Biopsia con esame istologico nei pazienti positivi ai tests clinici
- Valutazione statistica dei risultati, eventualmente raccolti ed analizzati in centri-pilota di riferimento

### **RICERCA DI FATTORI BIOMOLECOLARI DI PROGNOSI**

*Studio (retrospettivo su sezioni istologiche di preparati d'archivio e prospettico su preparati raccolti nel corso dell'attuazione del programma di screening) dell'espressione di proteine coinvolte nella regolazione della proliferazione e della morte programmata cellulare, mediante metodiche immunoistochimiche e, ove necessario, di metodiche di biologia molecolare applicate a sezioni di tessuto.*



Come è noto, l'incidenza di metastasi nei pazienti con carcinoma spinocellulare del cavo orale (SCC) è in relazione allo stadio clinico, al grado di differenziazione cellulare, alla profondità di infiltrazione ed alla sede del tumore primitivo. Tuttavia, il comportamento clinico dello SCC è difficilmente prevedibile

in base ai soli parametri istopatologici. E' necessario individuare nuovi markers biologici in grado di identificare con maggiore accuratezza le neoplasie con fenotipo cellulare più aggressivo e conseguente peggiore prognosi. E' noto che la carcinogenesi è un processo multifasico caratterizzato dall'attivazione inappropriata di normali geni cellulari con loro trasformazione in oncogeni e dall'inattivazione di alcuni geni soppressori tumorali.

La percentuale di trasformazione maligna delle lesioni preneoplastiche epiteliali (eritroplachia e leucoplachie con displasia) è compresa fra il 3% ed il 33% a 10 anni. Al momento è difficile prevedere se una lesione precancerosa possa trasformarsi in un franco carcinoma. La percentuale di trasformazione varia molto nelle varie regioni geografiche, probabilmente a causa di diversi fattori ambientali, come l'uso di tabacco, di alcool, infezioni virali e diete alimentari particolari. Comunque, il periodo di trasformazione può raggiungere anche i 20 anni.

Modelli animali di cancerogenesi orale hanno dimostrato che l'epitelio normale passa attraverso diversi gradi di displasia prima di dare origine ad una neoplasia invasiva. I parametri tradizionali anatomo-patologici non sono in grado di predire con certezza quali precancerosi col tempo si trasformeranno.

Il trattamento chirurgico delle lesioni precancerose può spesso essere difficoltoso, specie nelle lesioni molto estese. Perciò, è indispensabile identificare markers predittivi del rischio di trasformazione nei carcinomi spinocellulari e nelle lesioni preneoplastiche.

I maggiori sforzi della terapia antitumorale sono rivolti a controllare e modificare i tre principali processi alterati in essa: la proliferazione cellulare, la differenziazione e l'apoptosi.

L'obiettivo principale di questa fase del progetto di ricerca è di chiarire il ruolo svolto da proteine coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare e implicate

nella replicazione e nella riparazione del DNA (p60 e p150, subunità del fattore di assemblaggio cromatinico (CAF-1) e di componenti del processo apoptotico ad azione pro ed anti-apoptotica della famiglia di bcl-2 e della famiglia IAP (survivina), nella cancerogenesi del cavo orale.

Verrà valutata l'espressione di tali proteine nei carcinomi spinocellulari e nelle lesioni preneoplastiche di tale regione anche mediante tecniche di Western Blotting su campioni congelati di casi selezionati e mediante immunocistochimica su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina di tutti i casi inclusi nella popolazione-studio. Di tutte le lesioni neoplastiche e pre-neoplastiche incluse nello studio sarà disponibile un accurato ed adeguato follow-up clinico.

Obiettivo dello studio sarà quello di stabilire l'eventuale correlazione fra l'espressione di queste proteine ed il comportamento biologico delle singole lesioni, al fine di stabilire il loro potenziale ruolo di marcatori prognostici nei carcinomi e nelle lesioni preneoplastiche del cavo orale.

**RESPONSABILI SCIENTIFICI DEL PROGRAMMA DI RICERCA****PROF. GAETANO DE ROSA**

Nato a Napoli il 20/02/1947

Codice Fiscale DRSGTN47B20F839G

Professore Ordinario,

Direttore del Dipartimento Assistenziale di Anatomia Patologica e Citopatologia dell'Azienda  
Universitaria Policlinico;

Università degli Studi di Napoli "Federico II",

Via S. Pansini, 5, 80131, Napoli

Tel: 0817462398; Fax 0817463414; e-mail: gaderosa@unina.it

**PROF. MICHELE MIGNOGNA**

Nato a Napoli, il 30 Luglio 1959

Codice Fiscale MGMMHL59L30F839G

Professore associato,

Primario dell'ambulatorio e del reparto degenza di Patologia Orale presso il Dipartimento  
Assistenziale di Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo-facciale dell'Azienda Universitaria  
Policlinico,

Università degli Studi di Napoli "Federico II",

Via S. Pansini, 5, 80131, Napoli

Tel: 0817462498; Fax 0817462498; e-mail: mignogna@unina.it



**PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE ATTINENTI AL TEMA DEL PROGETTO, GIA' PUBBLICATE  
DAI PROPONENTI DELLA PROPOSTA DI SCREENING .**

1. SOMMA P, LO MUZIO L, MANSUETO G, DELFINO M, FABROCINI G, MASCOLO M, MIGNOGNA MD, DI BENEDETTO M, CARINCI F, DE ROSA G, SERPICO R, DE ROSA G, STAIBANO S. Squamous cell carcinoma of the lower lip: FAS/FASL expression, lymphocyte subtypes and outcome. INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY (IN PRESS)
2. PANNONE G, BUFO P, CAIAFFA MF, SERPICO R, LANZA A, LO MUZIO L, RUBINI C, STAIBANO S, PETRUZZI M, DE BENEDICTIS M, TURSI A, DE ROSA G, MACCHIA L. Cyclooxygenase-2 expression in oral squamous cell carcinoma. INT J IMMUNOPATHOL PHARMACOL. 2004 SEP-DEC;17(3):273-82.
3. LO MUZIO L, PANNONE G, MIGNOGNA MD, STAIBANO S, MARIGGIO MA, RUBINI C, PROCACCINI M, DOLCI M, BUFO P, DE ROSA G, PIATTELLI A. P-cadherin expression predicts clinical outcome in oral squamous cell carcinomas. HISTOL HISTOPATHOL. 2004 OCT;19(4):1089-99.
4. LO MUZIO L, CAMPISI G, GIOVANNELLI L, AMMATUNA P, GRECO I, STAIBANO S, PANNONE G, DE ROSA G, DI LIBERTO C, D'ANGELO M. HPV DNA and survivin expression in epithelial oral carcinogenesis: a relationship? ORAL ONCOL. 2004 AUG;40(7):736-41.
5. LO MUZIO L, LEONARDI R, MIGNOGNA MD, PANNONE G, RUBINI C, PIERAMICI T, TREVISIO, L, FERRARI F, SERPICO R, TESTA N, DE ROSA G, STAIBANO S. Scatter factor receptor (c-Met) as possible prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma. ANTICANCER RES. 2004 MAR- APR;24(2C):1063-9.
6. LO MUZIO L, LEONARDI R, MARIGGIO MA, MIGNOGNA MD, RUBINI C, VINELLA A, PANNONE G, GIANNETTI L, SERPICO R, TESTA NF, DE ROSA G,



- STAIBANO S. HSP 27 as possible prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol.* 2004 JAN;19(1):119-28.
7. LO MUZIO L, PANNONE G, STAIBANO S, MIGNOGNA MD, RUBINI C, MARIGGIO MA, PROCACCINI M, FERRARI F, DE ROSA G, ALTIERI DC Survivin expression in oral squamous cell carcinoma. *BR J CANCER.* 2003 DEC 15;89(12):2244-8.
8. LO MUZIO L, PANNONE G, LEONARDI R, STAIBANO S, MIGNOGNA MD, DE ROSA G, KUDO Y, TAKATA T, ALTIERI DC. Survivin, a potential early predictor of tumor progression in the oral mucosa. *J DENT RES.* 2003 NOV;82(11):923-8.
9. LO MUZIO L, MIGNOGNA MD, PANNONE G, RUBINI C, GRASSI R, NOCINI PF, FERRARI F, SERPICO R, FAVIA G, DE ROSA G, MAIORANO E. Expression of bcl-2 in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study of 90 cases with clinico-pathological correlations. *ONCOL REP.* 2003 MAR-APR;10(2):285-91.
10. LO MUZIO L, PANNONE G, STAIBANO S, MIGNOGNA MD, SERPICO R, FANALI S, DE ROSA G, PIATTELLI A, MARIGGIO M. P120(CAT) Delocalization in cell lines of oral cancer. *ORAL ONCOL.* 2002 JAN;38(1):64-72.
11. LO MUZIO LORENZO, STAIBANO STEFANIA, PANNONE GIUSEPPE, MIGNOGNA MICHELE, MARIGGIO' ADA, SALVATORE GAETANO, CHIEFFI PAOLO, TRAMONTANO DINA, DE ROSA G., ALTIERI DARIO. (2001). Expression of apoptosis inhibitor surviving in aggressive SCC. *EXPERIMENTAL AND MOLECULAR PATHOLOGY.* VOL. 70, PP. 249-254.
12. STAIBANO STEFANIA, LO MUZIO LORENZO, PANNONE GIUSEPPE, MEZZA ERNESTO, ARGENZIANO GIUSEPPE, VETRANI ANTONIO, LUCARIELLO ANTONIO, FRANCO RENATO, ERRICO MARIA ELENA, DE ROSA G. (2001). DNA Ploidy and Cyclin D1 expression in basal cell carcinoma of the head and neck. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY.* VOL. 115, PP. 805-813.



13. LO MUZIO L, STAIBANO S, PANNONE G, BUCCI P, NOCINI PF, BUCCI E, DE ROSA G. (1999). Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in Gorlin's syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. JOURNAL OF DENTAL RESEARCH. VOL. 18, PP. 1345-53.
14. STAIBANO S., MIGNOGNA MD, LO MUZIO L, DI ALBERTI L, DI NATALE E, LUCARIELLO A, MEZZA E, BUCCI E, DE ROSA G. (1998). Overexpression of cyclin-d1, bcl-2 and bax proteins, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and DNA-ploidy in squamous cell carcinoma of the oral cavity. HUMAN PATHOLOGY. VOL. 29, PP. 1189-94.
15. MIGNOGNA MD, FEDELE S, RUSSO LL, MUZIO LL, WOLFF A. Sjogren's syndrome: the diagnostic potential of early oral manifestations preceding hyposalivation/xerostomia. J ORAL PATHOL MED. 2005 JAN;34(1):1-6. [PubMed - in process]
16. CAMPISI G, FEDELE S, LO RUSSO L, DI FEDE O, ARICO P, CRAXI A, MIGNOGNA MD. HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. J VIRAL HEPAT. 2004 SEP;11(5):465-70.
17. MIGNOGNA MD, FEDELE S, RUSSO LL, ADAMO D, SATRIANO RA. Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. J AM ACAD DERMATOL. 2004 AUG;51(2):265-8.
18. MIGNOGNA MD, FEDELE S, LO RUSSO L. Anorexia/bulimia-related sialadenosis of palatal minor salivary glands. J ORAL PATHOL MED. 2004 AUG;33(7):441-2.
19. MIGNOGNA MD, FEDELE S, RUSSO LL. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. EUR J CANCER PREV. 2004 APR;13(2):139-42.
20. MIGNOGNA MD, FEDELE S, LO RUSSO L, LO MUZIO L, BUCCI E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? ORAL ONCOL. 2004 FEB;40(2):120-30.
- 21.



**ENTI/STRUTTURE DI RICERCA PROPONENTI:**

1. **DIPARTIMENTO ASSISTENZIALE DI ANATOMIA PATOLOGICA E CITOPATOLOGIA**, Azienda Universitaria Policlinico, Università degli Studi di Napoli "Federico II", via Pansini, 5, 80131, Napoli. PARTITA IVA 00876220633
  
2. **DIPARTIMENTO ASSISTENZIALE DI ODONTOSTOMATOLOGIA E CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE**, Azienda Universitaria Policlinico, Università degli Studi di Napoli "Federico II", via Pansini, 5, 80131, Napoli. PARTITA IVA 00876220633

**Personale strutturato e non dell'Ente:****PROF. GAETANO DE ROSA**

Nato a Napoli il 20/02/1947

Codice Fiscale DRSGTN47B20F839G

Professore Ordinario, Direttore del DAS di Anatomia Patologica e Citopatologia

AUP Policlinico Università Federico II, Napoli

**DOTT. STEFANIA STAIBANO**

Nata a Napoli il 28/03/1958

Codice Fiscale STBSFN58C68F839S

Ricercatrice

DAS di Anatomia Patologica e Citopatologia

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**DOTT. ERNESTO MEZZA**

Nato a Napoli il 04/06/1950

Codice Fiscale MZZRST50H04F839T

Tecnico laureato

DAS di Anatomia Patologica e Citopatologia

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**DOTT. GELSOMINA MANSUETO**

Nata a Napoli il 5/03/1970

Codice Fiscale MNSGSM70C45F839E

Contrattista

DAS di Anatomia Patologica e Citopatologia

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**DOTT. CHIARA MIGNOGNA**

Nata a Napoli il 19/07/75

Codice Fiscale MGNCHR58F839W

Dottoranda di ricerca

DAS di Anatomia Patologica e Citopatologia

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**ARMANDO COPPOLA**

Nato a Napoli il 21/9/1953

Codice Fiscale CPPRND53P21F839C

Tecnico

DAS di Anatomia Patologica e Citopatologia

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**PROF. MICHELE MIGNOGNA**

Nato a Napoli, il 30 Luglio 1959

Codice Fiscale MGMMHL59L30F839G

Professore Associato

Dipartimento di Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo-Facciale

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**DR. ELVIRA RUOPPO**

Nata a Napoli il 01/02/1970

Codice Fiscale: RPPLVR70B41F839D

Contrattista

Dipartimento di Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo-Facciale

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli

**DR. STEFANO FEDELE**

Nato a Napoli il 25/01/1975

Codice Fiscale FDLSFN75A25F839U

Dottorato di ricerca in Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali

Dipartimento di Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo-Facciale

AUP Policlinico, Università Federico II, Napoli



**RISORSE FINANZIARIE****Costo complessivo della ricerca**

Voce Spesa	Costo in Euro
ACQUISTO ATTREZZATURE	60.000,00
SPESE PER L'ESECUZIONE DELLA RICERCA	60.000,00
SPESE PER PERSONALE A CONTRATTO	55.000,00
SPESE GENERALI	25.000,00
<b>Totale</b>	<b>200.000,00</b>

**DURATA PREVISTA DEL PROGETTO : 24 MESI**

**Descrizione voci di spesa: acquisto attrezzature**

MATERIALE INVENTARIABILE (HARDWARE NUOVA  
GENERAZIONE E SOFTWARE PER ACQUISIZIONE,  
ELABORAZIONE ED ANALISI IMMAGINE;  
SOFTWARE/PROGRAMMI DI GRAFICA COMPUTERIZZATA,  
MICROSCOPI OTTICI A SINGOLO E DOPPIO OSSERVATORE,  
ATTREZZATURA PER MICROFOTOGRAFIA E  
MICRODISSEZIONE)

**Descrizione voci di spesa: esecuzione della ricerca**

MATERIALE DI CONSUMO E FUNZIONAMENTO (ANTICORPI  
E SISTEMI DI RIVELAZIONE PER IMMUNOISTOCHEMICA,  
SONDE E MOCCORRENTE PER BIOLOGIA MOLECOLARE)  
MESSA A PUNTO DI UN PROGRAMMA DI INFORMAZIONE PER  
MEDICI DI BASE  
PUBBLICAZIONI (SPESE ELABORAZIONE ED INVIO  
MANOSCRITTI, COSTO REPRINTS ARTICOLI SCIENTIFICI)  
PARTECIPAZIONE/ ORGANIZZAZIONE CONVEGNI  
(CONGRESSI, SEMINARI)  
SPESE PER CALCOLO ED ELABORAZIONE DATI  
(ELABORAZIONE STATISTICA DATI)  
MISSIONI (CONTATTI E STAGES PRESS ALTRE SEDI)

## ALTRO (REVISIONE LINGUISTICA)

**Descrizione voci di spesa: spese personale**

Si prevedono almeno 2 contratti di collaborazione



## **Progetto di ricerca**

# **INTERVENTO PILOTA PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL CARCINOMA ENDOMETRIALE NELLE PAZIENTI A RISCHIO**

**Settori scientifico-disciplinari interessati al progetto**

**MED/40, MED/08**



## Introduzione

### *Gli screening*

Il Piano sanitario nazionale 1998-2000 e il Decreto legislativo 229/99 individuano esplicitamente l'efficacia e l'appropriatezza nella pratica clinica come i principi fondamentali del modo di operare del SSN.

Il problema della diagnosi oncologica rappresenta certamente un settore in cui le parole chiave della riforma – “efficacia e appropriatezza” – possono utilmente cominciare a essere assunte come riferimento per affrontare problematiche assistenziali rilevanti. Infatti, le patologie oncologiche rappresentano senza dubbio uno dei settori critici per il SSN, per la rilevanza epidemiologica e clinica dei problemi assistenziali e per le implicazioni clinico-organizzative dei bisogni dei pazienti oncologici.

Una diagnosi tempestiva rappresenta oggi, per molte patologie neoplastiche, la premessa indispensabile per il raggiungimento di buoni risultati terapeutici, con un impatto positivo non soltanto in termini di prolungamento della sopravvivenza, ma spesso anche in termini di migliore qualità della vita. Si pensi soltanto a quali possano essere le implicazioni di una diagnosi di tumore realizzata a malattia non ancora in fase avanzata, rispetto alla possibilità di offrire al paziente modalità di intervento chirurgico meno demolitive e invasive.

Un aspetto particolarmente importante sul quale i percorsi dovrebbero focalizzarsi è l'esplicitazione delle procedure per avviare i pazienti con sospetta patologia neoplastica a visita specialistica. Queste devono prevedere, almeno per le principali neoplasie: in primo luogo, quali siano le caratteristiche cliniche che consentano di identificare con ragionevole accuratezza i casi “sospetti” per il loro tempestivo invio alla visita specialistica e agli accertamenti successivi; in secondo luogo, quali esami diagnostici debbano essere previsti, da parte di quali figure professionali e con quali tempi di esecuzione.

Una diagnosi precoce di tumore nella popolazione è ottenibile attraverso l'offerta di partecipazione a campagne di screening. Queste ultime possono essere definite come l'applicazione sistematica di un test al fine di identificare soggetti che sono sufficientemente a rischio per una specifica malattia da meritare ulteriori indagini di approfondimento.

In sostanza, le assunzioni che stanno alla base dell'offerta di un test di screening oncologico a una popolazione sono che:

- a. sia possibile identificare la neoplasia, se presente, quando ancora asintomatica;
- b. che questa anticipazione della diagnosi si traduca in un concreto beneficio, prima di tutto in termini di prolungamento della sopravvivenza.

Un test diagnostico può essere positivo o negativo. Tuttavia, non esistono test perfetti e ognuno è caratterizzato da proprie peculiari caratteristiche di sensibilità e specificità. Sensibilità e specificità ne qualificano la capacità di discriminare correttamente il soggetto portatore di patologia da quello sano, idealmente minimizzando gli errori rappresentati dai soggetti erroneamente qualificati come “malati” (falsi positivi) o come “sani” (falsi negativi). Non solo, ma la resa del test in termini di possibilità a partire dal suo risultato di predire correttamente la presenza o assenza di una patologia è funzione della prevalenza della patologia stessa nella popolazione che vi è sottoposta.

In altre parole, la capacità dello stesso test di predire correttamente la condizione dei soggetti che vi si sottopongono varia in funzione della prevalenza della patologia di interesse. In presenza di bassa prevalenza, una percentuale relativamente maggiore di coloro che risultano positivi non avranno in realtà la patologia di interesse (falsi positivi) e il valore predittivo del test varia dal 90% al 50%. In breve, è necessario essere consapevoli che l'offerta di un esame diagnostico a una popolazione porterà inevitabilmente, in una certa proporzione di casi a identificare precocemente la patologia in oggetto, ma in altri a identificare dei falsi positivi e dei falsi negativi. Le implicazioni sono evidenti:

per i primi il rischio di essere sottoposti a ulteriori accertamenti o atti terapeutici inutili e inappropriati, con in aggiunta l'ovvio stress psicologico di una diagnosi positiva; nel secondo la mancata identificazione di soggetti che avrebbero potuto beneficiare di un intervento terapeutico, generando inoltre un erroneo senso di rassicurazione.

E' nostra intenzione valutare, in questo progetto, la fattibilità e l'efficacia di un'intervento di diagnosi precoce del carcinoma dell'endometrio in una popolazione ad elevato rischio.

### *Il carcinoma dell'endometrio*

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta oggi la più frequente neoplasia ginecologica, avendo ampiamente superato l'incidenza del carcinoma della cervice. Si stima che ogni anno in Italia si verifichino circa 5.000 nuovi casi di carcinoma dell'endometrio, corrispondenti a circa il 15% di tutte le neoplasie. Il carcinoma dell'endometrio è il quarto per frequenza dopo quelli della mammella, del polmone e del colon. In particolare, per quanto attiene alla regione Campania, pur in assenza di dati sicuri, lo studio ITAPREVAL del 1999, ha valutato la prevalenza del carcinoma endometriale in 4541 casi. La maggior parte delle pazienti ha un'età compresa fra i 50 ed i 65 anni. Infatti, l'incidenza al disotto dei 40 anni è del 5%. La sopravvivenza complessiva è attualmente del 63% (90% al I stadio, 25% al IV stadio).

### *Screening del carcinoma endometriale*

Gli eccellenti risultati della terapia nei casi al I stadio rispetto alla relativamente scarsa prognosi per gli stadi più avanzati evidenziano a pieno i benefici che potrebbero derivare dalla disponibilità di una metodica di screening per questa neoplasia.

Purtroppo, per il carcinoma dell'endometrio la fattibilità di uno screening nella popolazione generale è stata negata da vari studi.

Esistono tuttavia alcune categorie particolarmente a rischio per carcinoma endometriale:

- pazienti con sanguinamenti anomali in perimenopausa;
- utenti di terapia ormonale sostitutiva della menopausa effettuata con estrogeni non adeguatamente bilanciati da un progestinico;
- utenti di terapia con tamoxifene;
- pazienti portatrici di mutazioni genetiche associate con cancro del colon senza poliposi.

In queste particolari categorie di pazienti, uno screening mirato potrebbe risultare efficace.

### *Tecniche diagnostiche*

La tecnica diagnostica più diffusa per la valutazione endometriale è il curettage dopo dilatazione cervicale. Esistono comunque numerosi studi che mostrano come la sensibilità e la specificità del curettage siano estremamente limitati, con un tasso di falsi negativi che varia tra il 2 ed il 6%. La presenza di un errore di campionamento, legato al fatto che la tecnica prevede un prelievo "alla cieca", sembra essere la ragione della scarsa sensibilità. In uno studio su 50 donne sottoposte a D&C prima di una isterectomia, nel 60% dei casi risultava campionata meno della metà della cavità uterina.

Lo stesso discorso vale anche per le tecniche di biopsia endometriale con aspirazione che non necessitano dilatazione. Ad esempio la Pipelle campiona meno del 5% della superficie endometriale.

Le tecniche di lavaggio o "spazzolatura" cavitaria con esame citologico presentano una sensibilità di circa il 90% per il carcinoma e del 58% per l'iperplasia.

CG

L'isteroscopia è una tecnica diagnostica eccellente allorchè adoperata per il prelievo mirato di biopsie. In vari studi l'isteroscopia risulta più sensibile e più specifica rispetto alla valutazione ecografica dello spessore endometriale. Inoltre, con l'isteroscopia è possibile evidenziare polipi endometriali e fibromi sottomucosi che possono sfuggire al curettage diagnostico. Tuttavia per il suo costo elevato questa metodica non è utilizzabile come tecnica di screening. Inoltre, la semplice visualizzazione isteroscopica della cavità uterina, senza biopsia, presenta una capacità diagnostica estremamente limitata.

L'ecografia transvaginale rappresenta un'eccellente alternativa alla biopsia endometriale come primo approccio al sanguinamento uterino in post-menopausa. Nella maggior parte dei trials pubblicati non si osservano casi di carcinoma endometriale allorchè la misurazione ecografica evidenzia uno spessore inferiore ai 5 mm.

Tuttavia esistono in letteratura anche studi in cui sono presenti, seppure in minima percentuale, carcinomi endometriali in pazienti con endometrio inferiore ai 5 mm.

A questo proposito è interessante osservare come nel più importante studio a riguardo, il "Nordic trial", la sensibilità e la specificità della metodica ecografica transvaginale nella diagnosi di carcinoma dell'endometrio risultano rispettivamente del 96.0% e del 68% utilizzando come valore soglia uno spessore endometriale di 4 mm e del 94% e del 78% utilizzando un cut-off di 5 mm. Resta quindi sospesa la questione della gestione delle pazienti con spessore dell'endometrio inferiori ai valori soglia. Secondo alcuni autori in questi casi è inutile procedere ad ulteriori valutazioni, mentre secondo altri, in assenza di una sicurezza assoluta in tutte queste pazienti vanno eseguite indagini istologiche.

Recentemente Amit e coll. hanno evidenziato come associando alla semplice misurazione dello spessore endometriale la valutazione power-Doppler della velocimetria dei piccoli vasi endometriali, è possibile aumentare in maniera significativa la sensibilità dell'ecografia transvaginale. La neoplasia infatti è caratterizzata da intensi fenomeni di neoangiogenesi evidenziabili da questa metodica. Allorchè tanto la valutazione dello spessore che l'esame color-Doppler siano negativi, la possibilità di un carcinoma è inferiore al 5%.

L'accuratezza dell'ecografia transvaginale può essere ulteriormente incrementata dall'instillazione di soluzione fisiologica in cavità, la cosiddetta sonoisterografia. In uno studio di Widrich e coll. la sonoisterografia presentava specificità e sensibilità paragonabili a quelli dell'isteroscopia.

La situazione è ulteriormente complicata nelle pazienti utenti di terapia sostitutiva.

In queste pazienti la presenza di sanguinamenti irregolari pone l'indicazione alla valutazione dell'endometrio e la necessità di ricorrere a metodiche invasive diminuisce notevolmente la compliance alla terapia. L'uso dell'ecografia transvaginale risulterebbe estremamente importante a questo riguardo.

Purtroppo non esistono in letteratura studi definitivi riguardo l'impiego di questa metodica nelle pazienti che fanno uso di terapia sostitutiva. I nostri dati suggeriscono che, in presenza di sanguinamenti anomali, nelle pazienti in terapia combinata continua (in cui cioè si dovrebbe avere un endometrio atrofico senza presenza di sanguinamenti) la presenza di un endometrio di spessore inferiore ai 4 mm si associa nella totalità dei casi ad atrofia. Nelle pazienti in terapia sequenziale (in cui si alternano endometrio proliferativo e secretivo con perdite similmestruali periodiche), il quadro è di più difficile risoluzione con valori dello spessore endometriale che non si correlano all'istologia.

#### *Riferimenti bibliografici*

1. Micheli A, Francisci S, Krogh V. Cancer Prevalence in Italian Cancer Registry Areas: The ITAPREVAL Study. Tumori 1999; 85: 309-369.

2. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:956-61
3. Towbin NA, Gviavza IM, March CM. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1678-82.
4. Rodriguez GC, Yaqub N, King ME. A comparison of the Pipelle device and the Vabra aspirator as measured by endometrial denudation in hysterectomy specimen: the Pipelle device samples significantly less of the endometrial surface than the Vabra aspirator. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:55-9.
5. Affinito P, Di Carlo C, Di Mauro P, Napolitano V, Nappi C. Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. *Maturitas*. 1994 Dec;20(2-3):191-8.
6. Gimpelson RJ, Whalen TR. Hysteroscopy as gold standard evaluation of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1637-38.
7. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7:381-5.
8. Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker K, Lammes FB. A prospective comparison of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding: clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:547-52.
9. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:509-15.
10. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280:1510-17.
11. Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, Beck D. The diagnostic value of power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 2000; 77:243-7.
12. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:102-8.
13. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1327-34.
14. Nand SL, Webster MA, Baber R, Heller GZ. Bleeding Pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet gynecol* 1998; 91:678-84.
15. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet gynecol* 1998; 91:678-84.
16. Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1334-9.
17. Affinito P, Palomba S, Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgera R, Arienzo MP, Nappi C. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 343-46.
18. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, Wells M, Gydesen H, Campbell M, O'brien K, Vessey M. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy? *Lancet* 1994; 343: 979-82.

19. Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormon replacement therapy. *Menopause* 1999; 6:201-8.
20. Belaisch J, Nappi C, Affinito P, De Gezelle H, Botelho M, Oliveira HM, Martinez-Oliveira J, Gonzaga F. [Effect of combined conjugated estrogen-medrogestone replacement therapy on lipid profiles, climacteric symptoms and the endometrium] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2000 Feb;29(1):29-40. French.
21. Affinito P, Palomba S, Sammartino A, Bonifacio M, Nappi C. Ultrasonographic endometrial monitoring during continuous-sequential hormonal replacement therapy regimen in postmenopausal women. *Maturitas*. 2001 Sep 28;39(3):239-44.
22. Omodei U, Ferrazzi E, Ramazzotto F, Becorpi A, Grimaldi E, Scarselli G, Spagnolo D, Spagnolo L, Torri W. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasound during hormone therapy: a prospective multicenter study. *Fertil Steril* 2004; 81(6):1632-7.
23. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, Moller CP, Busche D, Nugent W, Salfelder A, Dohnke H, Hoffmeister U, Dewitt E, Hennefrund J, Hasskamp T, Krichbaum M, Maucher A, Auweiler U, Brokelmann J, Saks M, Fuger T. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(3):277-82.
24. Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, Connors AF Jr, Finnerty JJ. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):858-60.
25. Pellicano M, Guida M, Acunzo G, Cirillo D, Bifulco G, Nappi C. Hysteroscopic transcervical endometrial resection versus thermal destruction for menorrhagia: a prospective randomized trial on satisfaction rate. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Sep;187(3):545-50.
26. Kazandi M, Aksehirli S, Cirpan T, Akercan F. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography to evaluate the uterine cavity in patients with abnormal uterine bleeding and postmenopausal endometrium more than 5 mm. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24(2):185-90.
27. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Feb;17(1):45-9.

## Scopi

Obiettivo principale: valutare la fattibilità e l'efficacia di un programma di diagnosi precoce del tumore dell'endometrio in un popolazione di donne a rischio.

Obiettivo secondario: valutare la sensibilità e la specificità dell'ecografia transvaginale, in associazione all'impiego del Power Doppler e della sonoisterografia nella diagnosi delle patologie endometriali, adoperando la diagnosi istologica con prelievo sotto guida isteroscopica come gold standard.

## Metodologia

### *Inizio e durata*

Il progetto avrà inizio al momento del conseguimento dell'approvazione da parte della Regione Campania ed avrà durata complessiva di 24 mesi.

### *Sede della ricerca*

La ricerca avrà luogo presso il Dipartimento Universitario di Scienze Ostetrico Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione dell'Università di Napoli "Federico II", utilizzando le strutture assistenziali del Dipartimento Assistenziale di Ginecologia Ostetrica e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Federico II".

Il nostro gruppo è attivo nel campo della diagnostica e della terapia della patologia menopausale sin dal 1989 allorchè è iniziata l'attività del nostro Ambulatorio per la menopausa, primo nella Regione Campania. Nel corso degli ultimi 15 anni nel nostro centro hanno avuto luogo numerose ricerche cliniche pubblicate sulle più prestigiose riviste scientifiche del settore ed il nostro gruppo ha maturato una notevole esperienza in questo campo.

### *Reclutamento e pubblicità del progetto*

Saranno reclutate tutte le pazienti che soddisfino i criteri di arruolamento che afferiscano agli ambulatori del nostro Dipartimento Clinico. Allo scopo di incrementare il reclutamento delle pazienti il progetto sarà pubblicizzato mediante lettere inviate ai medici di base e ai ginecologi ambulatoriali e consultoriali delle ASL della provincia di Napoli.

### *Criteri di arruolamento:*

Appartenenza ad una categoria a rischio:

- pazienti con sanguinamenti anomali in perimenopausa;
- utenti di terapia ormonale sostitutiva della menopausa effettuata con estrogeni non adeguatamente bilanciati da un progestinico;
- utenti di terapia con tamoxifene;
- pazienti portatrici di mutazioni genetiche associate con cancro del colon senza poliposi.

Disponibilità della paziente ad eseguire gli esami diagnostici previsti da questo progetto.  
Assenza di patologie sistemiche gravi.



### Metodiche

Al momento dell'arruolamento in tutte le pazienti sarà eseguita un'accurata anamnesi con esame obiettivo, per verificare i criteri di inclusione. Seguirà un esame pelvico bimanuale con esecuzione di un prelievo per la citologia cervico-vaginale (Pap-test)

Subito dopo tutte le pazienti saranno sottoposte ad esame ecografico transvaginale. Allo scopo sarà utilizzato un ecografo con power color Doppler dotato di sonda transvaginale. Nel corso dell'esame sarà prima di tutto valutato il quadro generale della sfera genitale e misurato lo spessore endometriale. La misurazione sarà effettuata nel punto di maggiore spessore della mucosa su di una sezione sagittale dell'utero che includa possibilmente tutto il profilo dell'endometrio. I cursori per la misurazione saranno collocati a livello delle due opposte interfacies endometrio-miometrio (vedi allegato 1). In secondo luogo si procederà alla valutazione con metodica power color Doppler della vascolarizzazione endometriale. I principali parametri flussimetrici saranno registrati considerando i valori di resistenza più bassi. L'esame sarà completato con l'instillazione endocavitaria di soluzione fisiologica e la valutazione delle due pareti uterine per la presenza di polipi o fibromi sottomucosi (vedi allegato 2).

L'esame sarà registrato su supporto magnetico.

Il giorno successivo tutte le pazienti saranno sottoposte ad isteroscopia con biopsia endometriale mirata.

L'esame sarà registrato su supporto magnetico.

Nei casi positivi per carcinoma endometriale sottoposti ad intervento chirurgico si otterrà anche la risposta dell'esame anatomopatologico del pezzo operatorio.

Al termine dei 24 mesi del progetto, la fattibilità e l'efficacia del progetto saranno valutate sulla base dei risultati raggiunti in termini di :

- pazienti reclutate
- casi negativi per patologia
- casi positivi per patologia
- casi positivi per patologia neoplastica
- stadio dei tumori identificati
- costi del programma

Sarà inoltre effettuata un'analisi di statistica Baysiana allo scopo di valutare la sensibilità, la specificità, il valore prognostico positivo e il valore prognostico negativo nei confronti delle varie patologie endometriali della semplice misurazione dello spessore endometriale con vari cut-off, con le relative curve receiver-operator e come questi parametri varino con l'aggiunta della valutazione color-Doppler e della sonoisterografia.

### Risultati attesi

Ci attendiamo di poter comprendere se un programma di diagnosi precoce del carcinoma dell'endometrio in pazienti a rischio sia nei fatti utile e realizzabile. Un tale dato manca nella letteratura. Qualora il nostro progetto conducesse a risultati positivi potrebbe rappresentare il primo passo verso l'instaurazione di un sistema di screening a vasto raggio rivolto a tutte le pazienti a rischio della regione.



**Enti/Strutture di ricerca proponenti**

Dipartimento Universitario di Scienze Ostetrico Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Via Pansini 5 80131 NAPOLI  
P. IVA00876220633

**Personale strutturato dell'ente**

Prof. Carmine Nappi *Responsabile scientifico*

Nato a Pomigliano d'Arco (NA) il 07/09/1947

C.F. NPPCMN47P02G812W

Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia presso il Dipartimento Universitario di Scienze Ostetrico Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Direttore del Dipartimento Assistenziale di Ginecologia Ostetrica e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Federico II".  
Settore Scientifico Disciplinare MED/40

Dott. Costantino Di Carlo

Nato a Napoli il 26/03/1962

C.F. DCRCTN62C26F839D

Ricercatore presso il Dipartimento Universitario di Scienze Ostetrico Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Settore Scientifico Disciplinare MED/40

Dott. Maurizio Guida

Nato a Napoli il 26/08/1958

C.F. GDUMRZ58M26F839B

Ricercatore presso il Dipartimento Universitario di Scienze Ostetrico Ginecologiche, Urologiche e Medicina della Riproduzione dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Settore Scientifico Disciplinare MED/40

Dott. Roberto Piccoli

Nato a Napoli il 06/05/54

C.F. PCCRRT54E06F839N

Medico E.P. presso A.O.U. "Federico II"

Dirigente Medico presso il Dipartimento Assistenziale di Ginecologia Ostetrica e Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Federico II".  
Settore Scientifico Disciplinare MED/40

Prof. Lucio Palombini

Nato a Napoli il 02/01/44

C.F. PLMLCU44A02F839D

Professore Ordinario di Anatomia Patologica presso il Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Settore Scientifico Disciplinare MED/08



**Risorse finanziarie****Costo complessivo del Progetto di ricerca**

Voce spesa	Costo in euro	% sul totale
Acquisto attrezzature	194.686,00 €	61,5
Spese per l'esecuzione della ricerca	48.750,00 €	15,4
Spese per personale a contratto	36.563,00 €	11,55
Costo del personale strutturato quale quota di cofinanziamento	36.563,00 €	11,55

**Descrizione Voci di Spesa***Acquisto attrezzature*

1. Apparecchio ecografico digitale di ultima generazione, dotato di tecnologia Doppler, color Doppler e power Color Doppler, nonché di sonda vaginale ad alta frequenza.
2. Attrezzatura per isteroscopia diagnostica, completa di ottiche, camicie diagnostiche, sorgente luminosa, monitor, pinze da biopsia ecc.
3. Personal computers e stampanti
4. Microscopio a fluorescenza con filtri specifici

*Spese per l'esecuzione della ricerca*

1. Materiale monouso per l'esecuzione delle indagini isteroscopiche (guanti, mezzo di distensione uterina, specula, isterometri etc.)
2. Materiale di laboratorio per indagini di citologia ed istologia
3. Pellicola termica, gel e altro materiale di consumo per ecografia
4. Mezzo di contrasto e materiale monouso per sonoisterosalpingografia
5. Materiale di cancelleria
6. Software

*Spese per personale a contratto*

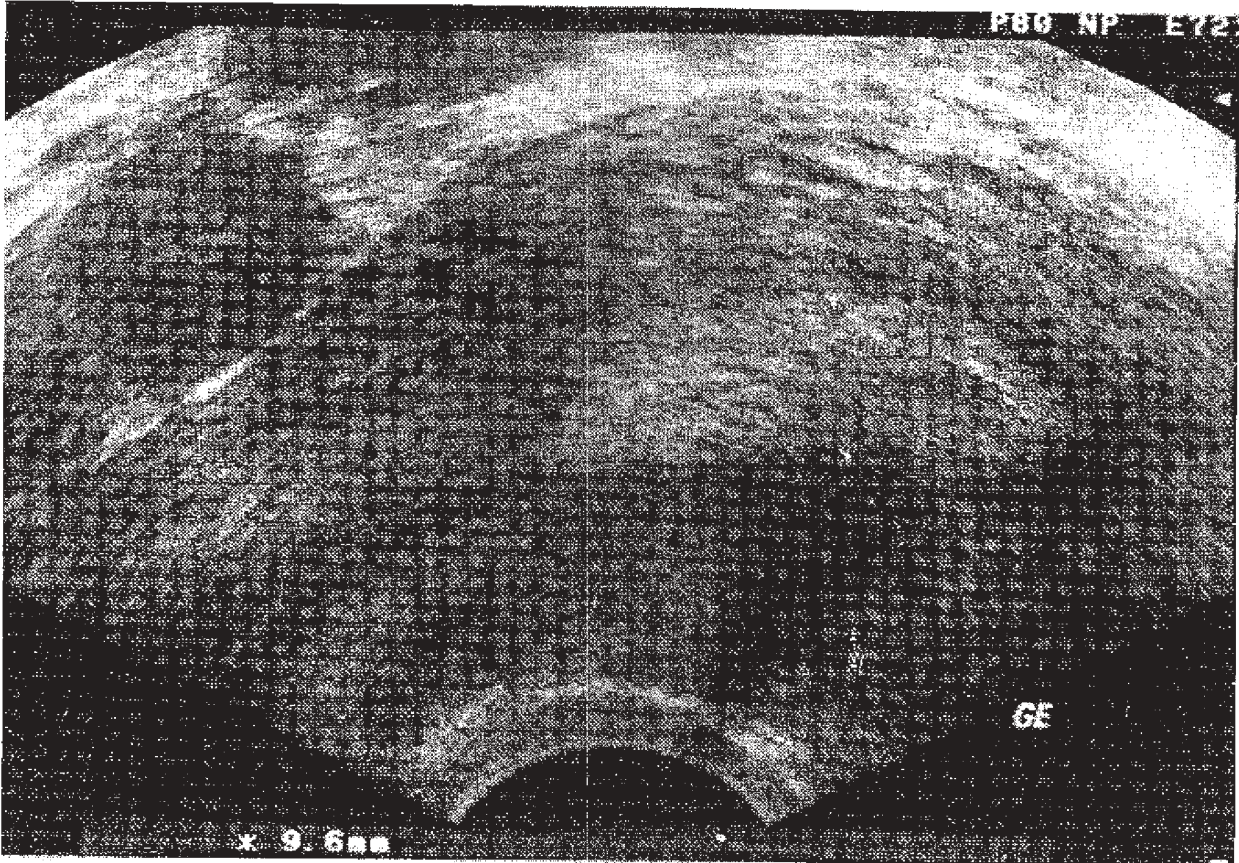
Si prevedono quattro contratti di collaborazione

*Costo del personale strutturato quale aliquota di cofinanziamento*

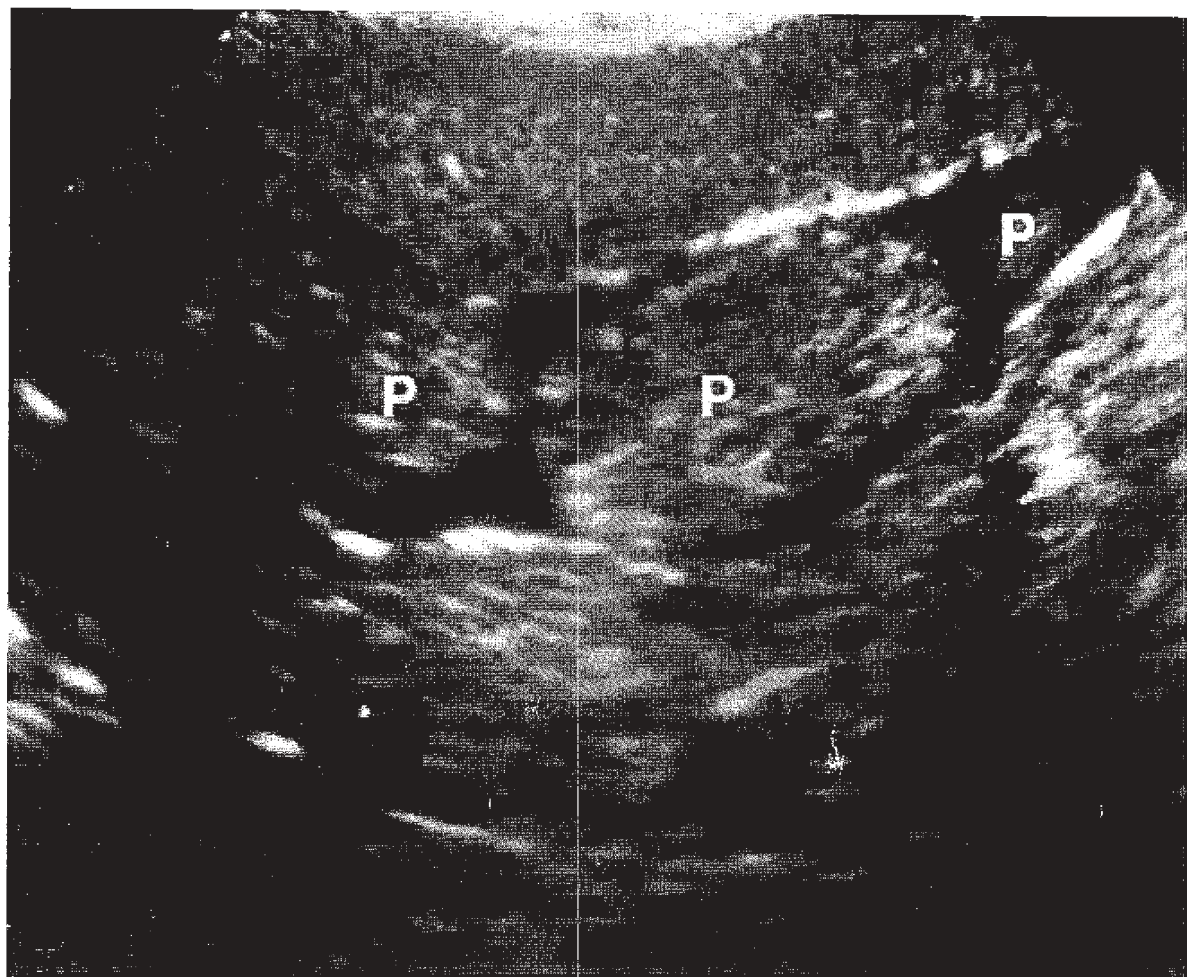
Partecipazione di personale medico strutturato altamente qualificato per i fini del progetto.

Il proponente  
Prof. Carmine Nappi

## ALLEGATO 1: esempio di misurazione ultrasonografica dello spessore endometriale



ALLEGATO 2: esempio di visualizzazione della cavità endometriale con sonoisterosalpingografia. Si osservano 3 polipi.



## Progetto

### Prevenzione delle malattie infettive perinatali

#### Razionale ed obiettivi

Il rationale del progetto è monitorare nel tempo, sotto il profilo della diagnosi infettivologica, i rapporti materno-fetali durante la gravidanza fino alla nascita del bambino.

Con opportuni e sofisticati metodi microbiologici, si procederà a verificare il livello di protezione della madre nei riguardi di alcune malattie infettive pericolose per il feto (rosolia, toxoplasma, herpes, etc.). Ciò consentirà, già durante la fase di svolgimento del progetto, di consigliare un'eventuale profilassi vaccinale materna, di monitorare l'andamento della gravidanza e di verificare inoltre, alla nascita, le condizioni immunologiche del neonato il che consentirà di poter procedere all'opportuna terapia.

#### Background

Le infezioni acquisite dalla madre durante la gravidanza possono ripercuotersi sul feto o sul neonato determinando quadri clinici di intensità e durata variabili.

Le infezioni virali colpiscono approssimativamente il 6-8% dei nati vivi e quelle batteriche l'1-2% di essi, costituendo un'importante causa di mortalità e morbilità perinatali con la possibilità di sequele a distanza. La frequenza delle infezioni e la gravità dei quadri clinici a cui i neonati possono andare incontro rende ragione della necessità di attuare un'adeguata prevenzione nelle donne in gravidanza, una diagnosi precoce della malattia e un opportuno trattamento delle madre, del feto o del neonato ove questo sia possibile.

La trasmissione verticale di agenti infettivi può avvenire in periodi differenti delle vita intrauterina e del periodo neonatale: 1) in utero (infezioni congenite); 2) poco prima delle nascita (infezioni perinatali); 3) nel periodo neonatale (infezioni postnatali).

La diffusione ematogena dell'agente infettivo durante la malattia materna è una condizione necessaria, ma non sufficiente, perché si verifichi l'infezione del feto. La *trasmissione transplacentare* dell'infezione può avvenire direttamente attraverso i vasi ombelicali oppure previa infezione degli annessi materno-fetali e successiva contaminazione del liquido amniotico, ma ciò può avvenire anche per vie ascendenti con membrane apparentemente intatte. L'infezione del liquido amniotico può manifestarsi con febbre nella madre e segni locali sistemici di corioamnionite oppure essere completamente asintomatica. L'esposizione agli agenti infettivi e la loro ingestione con il liquido amniotico arrivano a indurre infezione sistemica o localizzata del feto, con manifestazioni che possono essere evidenti già prima del parto (sofferenza fetale, tachicardia), al momento del parto (asfissia neonatale) o dopo un periodo di latenza di poche ore dalla nascita. È possibile, inoltre, che l'infezione fetale venga acquisita per via discendente attraverso le tube di Falloppio in donne con salpingite o peritonite, o ancora per estensione di un'infezione all'utero (ascesso miometriale, cellulite o endometrite). Il ricorso a eventuali tecniche di diagnosi invasive (amniocentesi, prelievo dei villi coriali) può determinare l'inoculo di agenti contaminanti e conseguente infezione fetale. Le infezioni prenatali legate a una trasmissione transplacentare riconosciute sono: sifilide, rosolia, infezioni da citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus varicella-zoster (VZV), herpes simplex virus (HSV), virus dell'epatite B (HBV), *Listeria monocytogenes*, Toxoplasma, *Mycobacterium tuberculosis* e *Borrelia burgdorferi*, poliovirus e coxsakie. Anche per i micoplasmi sono stati descritti casi di trasmissione transplacentare.

Le infezioni acquisite in utero possono dare luogo a morte dell'embrione, aborto, nascita di un feto morto, malformazioni congenite, prematurità, ritardo di crescita intrauterino, malattia acuta nell'epoca neonatale, infezione asintomatica alla nascita o poco dopo, ma persistente nel periodo

postnatale con conseguenze neurologiche tardive, e infine nascita di un soggetto normale senza sequele tardive.

La malattia materna anche se non determina infezione fetale, può comunque compromettere significativamente l'andamento della gravidanza (aborto, nati-mortalità, parto prematuro).

Le *infezioni perinatali* vengono acquisite poco prima o durante il parto con trasmissione verticale, dalla madre al neonato, dell'agente infettivo. La rottura prolungata delle membrane può facilitare per via ascendente la contaminazione del liquido amniotico, delle membrane fetali, delle placenta o del cordone ombelicale. La trasmissione può avvenire durante il passaggio attraverso il canale del parto in seguito al contatto con secrezioni vaginali infette o con lesioni presenti a livello genitale, come per esempio avviene per lo streptococco gruppo B, gonococchi, *L. monocytogenes*, *Chlamydia*, *Treponema pallidum*, micoplasma genitale, enterovirus come HIV, HBV, virus dell'epatite C (HCV) e delta. Il neonato è in genere colonizzato a livello cutaneo e delle mucose (nasofaringite, orofaringite, cordone ombelicale, genitali esterni ecc.) dal microrganismo in causa. Solo in una piccola percentuale di casi si verifica successiva disseminazione dell'infezione.

Infine tecniche invasive di monitoraggio fetale durante il travaglio, manovre ostetriche di rianimazione (intubazione endotracheale, inserzioni di cateteri nei vasi ombelicali) possono essere veicoli di infezioni.

Per definizione le *infezioni postnatali* sono acquisite dopo la nascita, nel primo mese di vita. L'agente infettivo può venire trasmesso dalla madre attraverso goccioline di secrezione del tratto respiratorio, lesioni suppurative, allattamento, contatti manuali.

Le infezioni perinatali e postnatali possono essere causa di malattia acuta sistemica anche mortale, infezione persistente con sequele tardive, malattia autolimitata senza danno evidente o infezione completamente asintomatica. Segni e sintomi clinici di infezioni acquisite in epoca perinatale si manifestano in genere entro le 24-48 ore di vita, mentre in caso di infezioni postnatali essi non compaiono prima delle 48-72 ore di vita e si rendono più evidenti dall'ottava alla quindicesima giornata.

Segni e sintomi materni e neonatali costituiscono un importante punto di partenza per porre diagnosi di infezione intrauterina e perinatale.

Tuttavia la molteplicità di quadri clinici e la aspecificità di alcuni sintomi rendono necessario l'impiego di esami di laboratorio. Allo scopo di individuare i pazienti a rischio già durante la gravidanza è opportuno eseguire esami di screening (sierologici e colturali) in tutte le donne, soprattutto se appartenenti a gruppi di rischio, prima o all'inizio e durante la gravidanza.

I test sierologici sono di semplice esecuzione e relativamente rapidi, ma a volte di difficile interpretazione.

Disponendo del quadro immunitario materno specifico per ogni agente eziologico all'inizio della gravidanza, è possibile apprezzare le eventuali variazioni, ad esempio la comparsa di IgM precedentemente assenti o l'innalzamento del titolo di IgG. È quindi possibile conoscere la suscettibilità individuale verso infezioni che possono causare danni fetali.

Sebbene un quadro di immunità pregressa in genere riduca il rischio di infezione fetale, questo principio non risulta utile in caso di germi molto diffusi come CMV e HSV, le cui conseguenze sul feto possono essere secondarie anche alla riaccensione di un'infezione materna. Anche per la rosolia sono stati segnalati casi di trasmissione al feto da madre precedentemente immunizzata.

Nel caso in cui la madre non immune o con quadro immunitario non noto venga in contatto con soggetti infetti o presenti sintomi di infezione, i titoli anticorpali vanno dosati immediatamente e a distanza di 2-3 settimane ed eventualmente periodicamente fino al termine della gravidanza. La comparsa di IgM specifiche e l'incremento di almeno quattro volte del titolo delle IgG specifiche consente di confermare l'infezione materna e sospettare l'infezione fetale. Nella madre non immune controlli periodici vanno effettuati anche in assenza di sintomi o contatti con soggetti infetti, dato che molte patologie infettive possono avere decorso asintomatico nella madre.

Le indagini sierologiche non sempre sono di sicura interpretazione per escludere un'infezione acuta: il riscontro di valori di IgM ai limiti superiori della norma possono essere di duplice interpretazione

e quindi devono indurre a ulteriori indagini o comunque a un più stretto controllo sierologico. Un altro problema interpretativo è costituito dalle forme infettive croniche soggette a riacutizzazione.

Qualora i dati sierologici materni confermino l'infezione, è necessario ricorrere ad altre indagini che valutino l'eventuale trasmissione e le conseguenze nel feto. Recentemente, sono state descritte indagini di tipo infettivologico (colturali, sierologiche, PCR) su materiale fetale (liquido amniotico, cellule esfoliate, sangue fetale prelevato durante amniocentesi o cordocentesi): sono state utilizzate queste metodiche in casi di infezione intrauterina da CMV, rosolia, HBV, VAV.

Tra gli screening da effettuare alla madre ricordiamo, all'inizio della gravidanza, l'intradermoreazione di Mantoux in donne con esame precedentemente negativo o dubbio e tamponi vaginali e rettali (streptococco gruppo B, *Chlamydia*, *HSV*) da eseguire in prossimità del termine della gravidanza. Non è ancora stabilito il vantaggio di uno screening generalizzato rispetto a indagini mirate, in gruppi a rischio o in situazioni di elevata edemia.

La diagnosi di infezione nel neonato si avvale di sintomi e segni clinici, con le limitazioni precedentemente accennate, e di esami di laboratorio. Gli indici infiammatori (VES, conta dei leucociti, formula leucocitaria ecc.) utilizzati nell'adulto e nel bambino più grande come conferma di processo infettivo non rivestono significato preciso in epoca neonatale. Si deve pertanto ricorrere a esami ematochimici (funzionalità epatica, renale, equilibrio acido-base ecc.) che se alterati possono essere indice di una sofferenza generale, e utilizzare esami batterioscopici, sierologici, colturali per l'individuazione dell'agente eziologico.

L'interpretazione dei titoli anticorpali neonatali risulta difficoltosa per il passaggio delle IgG materne attraverso la placenta. Il riscontro di IgM specifiche elevate nel neonato costituisce invece un segno affidabile di infezione, anche se non fornisce alcuna informazione sulla gravità clinica della stessa. In alcune infezioni la variabilità clinica è legata all'epoca del contagio.

L'isolamento di un agente eziologico mediante esami batterioscopici, colturali, mediante ricerca antigenica oppure del genoma virale o batterico (PCR), costituisce il metodo migliore per porre una diagnosi eziologica certa. Possono essere sottoposti a esami frammenti tissutali, campioni di liquidi corporei (sangue, urine, feci, succo gastrico, liquor, aspirato nasofaringeo) e tamponi eseguiti in varie sedi corporee (cute, occhio, naso, faringe). L'isolamento di un agente eziologico deve essere valutato alla luce delle sue caratteristiche e di quelle dell'ospite, in modo da differenziare le infezioni dalle colonizzazioni.


Ad esempio, il riscontro di enterovirus a livello fecale o di *Ureaplasma urealyticum* a livello cutaneo riveste un significato diverso dal riscontro degli stessi germi a livello di loro sedi abitualmente sterili come il liquor.

In presenza di un sospetto clinico circostanziato il prelievo da esaminare può essere mirato (ad esempio raschiamento congiuntivale nel sospetto di un'infezione da *Chlamydia trachomatis* o ricerca fecale nel sospetto di infezione da poliovirus).

### **Metodologie**

Saranno utilizzate tecniche diagnostiche dirette (esame microscopico, esame colturale, ricerca di antigeni microbici, ricerca di acidi nucleici microbici mediante PCR e sonde molecolari) e indirette (ricerca di anticorpi specifici mediante test immunoenzimatici, di immunofluorescenza, di agglutinazione, di immunoprecipitazione). Le metodiche che saranno utilizzate prevedono, oltre quelle di routine, tests di conferma genetica molecolare, di valutazione del profilo genetico dei germi isolati, (rtPCR, PFGE).

### **Fasi del progetto**

 Il progetto, che avrà durata triennale, e che sarà effettuato in collaborazione con il Servizio Materno Infantile della Regione Campania, prevede che nei primi tre mesi si procederà alla stesura di un opuscolo informativo sulla prevenzione delle malattie infettive perinatali e che conterrà l'invito alla spontanea partecipazione delle gestanti alla ricerca. Si inviterà contemporaneamente il personale

interessato dei Consulteri materno infantili a partecipare ad un corso di formazione presso l'Area Funzionale di Microbiologia del Dipartimento Assistenziale di Patologia Clinica dell'AOUP "Federico II".

Nella fase successiva, fino al termine del progetto, verrà effettuata la parte operativa del progetto.

### Popolazione Target

L'opuscolo informativo verrà distribuito a cura del Servizio Materno Infantile della Regione Campania, a tutte le gestanti della città di Napoli che si rivolgeranno ai Consulteri Materno infantili cittadini (circa 10000 gestanti/anno). Anche prevedendo prudenzialmente che solo il 25% delle gestanti decidano di partecipare, il progetto coinvolgerà circa 2500 gestanti/anno.

### Risultati attesi

Riduzione della trasmissibilità delle infezioni dalla gestante al nascituro mediante vaccinazioni e precoce instaurazione della terapia per il neonato.

### Bibliografia

1. Abrams EJ. Prevention of mother-to-child transmission of HIV--successes, controversies and critical questions. *AIDS Rev.* 2004 Jul-Sep;6(3):131-43.
2. Franca CM, Mugayar LR. Intrauterine infections: a literature review. *Spec Care Dentist.* 2004 Sep-Oct;24(5):250-3.
3. Freij BJ. Management of neonatal herpes simplex virus infections. *Indian J Pediatr.* 2004 Oct;71(10):921-6.
4. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 1):1062-76.
5. Askin DF. Intrauterine infections. *Neonatal Netw.* 2004 Sep-Oct;23(5):23-30.
6. Shet A, Ferrieri P. Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. *Indian J Med Res.* 2004 Sep;120(3):141-50.
7. Ranger-Rogez S, Denis F. Hepatitis B mother--to--child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004 Feb;2(1):133-45.
8. Tillett J. The use of vaccines in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2004 Jul-Sep;18(3):216-29.
9. Sacks SL, Griffiths PD, Corey L, Cohen C, Cunningham A, Dusheiko GM, Self S, Spruance S, Stanberry LR, Wald A, Whitley RJ. HSV-2 transmission. *Antiviral Res.* 2004 Aug;63 Suppl 1:S27-35.

### Scheda finanziaria

Ripartizione del Budget UO Area Funzionale di Microbiologia del Dipartimento Assistenziale di Patologia Clinica dell'AOUP "Federico II" / anno

<b>Costo complessivo del progetto:</b>	390000 Euro
Cofinanziamento	90000 Euro
Finanziamento richiesto:	300000 Euro

Materiale di consumo	11%
Personale laureato a contratto	46%
Personale tecnico a contratto	11%
Spese generali	8%
Costo del personale dipendente dell'unità operativa (cofinanziamento)	24%

**Personale strutturato impegnato**

Prof. Fabio Rossano

Dott.ssa Maria Assunta Del Pezzo

