



## ALLEGATO A

### **Bando 2023 - Programma 5 per mille anno 2022 Bando di ricerca scientifico-sanitaria LILT 2023**

#### Tematiche e Endpoints primari:

Sostenere le fondamentali attività di prevenzione oncologica della Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT) nonché' delle connesse attività di natura socio-sanitaria e riabilitativa attraverso:

- a) Prevenzione oncologica primaria: identificazione/valutazione/rimozione di fattori di rischio ambientali, professionali, psicofisici, genetici, biomolecolari ed immunologici, con particolare riferimento a stili di vita, alimentazione, alcool, tabagismo, attività fisica.
- b) Prevenzione oncologica secondaria: approcci innovativi clinico-diagnostici per la diagnosi precoce dei tumori (con particolare riferimento a carcinoma mammario, polmonare, prostatico, vescicale, coloretale, melanoma).
- c) Prevenzione oncologica terziaria: riabilitazione fisica, sociale, psicologica, occupazionale ed estetico-rigenerativa del/la paziente oncologico/a, con particolare attenzione al coinvolgimento attivo e diretto della famiglia/caregivers.

#### **Associazioni provinciali LILT operative, afferenti alla Rete:**

*(Indicare le associazioni ed i responsabili referenti, dati anagrafici, recapiti)*

##### **1. Associazione provinciale LILT di VITERBO (Centro Coordinatore)**

Responsabile referente: Dr Massimo GEMINI  
Dati anagrafici: Via Cristofori, 5 – 01100 Viterbo (VT)  
Recapiti: Tel. 0761325225 - e-mail [viterbo@lilt.it](mailto:viterbo@lilt.it)

##### **2. Associazione provinciale LILT di ROMA**

Responsabile referente: Prof. Giuseppe D'Ermo  
Dati anagrafici: Via Nomentana,303 – 00162 Roma (RM)  
Recapiti: Tel. 06.88817647 - e-mail [giuseppedermo@legatumoriroma.it](mailto:giuseppedermo@legatumoriroma.it)

##### **3. Associazione provinciale LILT di LATINA**

Responsabile referente: Dr Maurilio NATALI  
Dati anagrafici: Via Guido Reni, 9 – 04100 Latina (LT)  
Recapiti: Tel. 0773694124 - e-mail [latina@lilt.it](mailto:latina@lilt.it)

##### **4. Associazione provinciale LILT di FROSINONE**

Responsabile referente: Dr.ssa Bruna Venturi  
Dati anagrafici: Viale Mazzini – 03100 Frosinone (FR)  
Recapiti: Tel. 07752072611 - e-mail [frosinone@lilt.it](mailto:frosinone@lilt.it)

**Strutture/ambulatori/laboratori del SSN afferenti al PRR eventualmente coinvolte:**

Partner del PRR: *categoria I.R.C.C.S. di diritto privato, convenzionato con il SSN:*

**IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma** (acronimo, OPBG).

Considerato il ruolo qualificato svolto da OPBG in ambito sanitario e di ricerca, sia a livello nazionale, sia in particolare nel territorio della Regione Lazio, il coinvolgimento della struttura consisterà nel Coordinamento scientifico del progetto e nell'attuazione pratica delle attività di ricerca: arruolamento della popolazione oggetto di studio, analisi di laboratorio dei campioni biologici raccolti, interpretazione dei risultati e valutazione della loro trasferibilità clinica. In particolare, la partecipazione di OPBG al PRR avverrà tramite il coinvolgimento della UOC *Medicina del Lavoro* (Responsabile dott. Salvatore ZAFFINA) e dell'Unità di Ricerca *Genetica dei Caratteri Complessi* (Responsabile, dott.ssa Anna ALISI).

Di seguito i nominativi dei Responsabili coordinatori delle attività di ricerca:

- **Principal Investigator (PI): Dr Vincenzo CAMISA**  
(MD, PhD – Dirigente Medico presso UOC Medicina del Lavoro – Direzione Sanitaria OPBG) - Nato a Galatina (LE) il 07/10/1978 - CF CMSVCN78R07D862V  
Recapito mail: [vincenzo.camisa@opbg.net](mailto:vincenzo.camisa@opbg.net) cell: +39 3404902682;
  
- **Co-Principal Investigator (Co-PI): Dr.ssa Anna ALISI**  
(Dirigente Biologo - Responsabile dell'Unità di Ricerca *Genetica dei Caratteri Complessi* – Direzione Scientifica OPBG) - Nata a Roma il 16/11/1971 – CF LSANNA71S56H501W  
Recapito mail: [anna.alisi@opbg.net](mailto:anna.alisi@opbg.net) cell: +39 3395012692

Si allega dichiarazione autorizzativa alla partecipazione al PRR redatta e firmata dalla Direzione Scientifica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

**Chi presenta il PRR****Associazione provinciale LILT di VITERBO****Esperto Coordinatore e Responsabile di tutte le attività del PRR:****1. Esperto Coordinatore:****Prof. Giuseppe D'Ermo - afferente all'Associazione Provinciale LILT di ROMA**

Nato a Terni (TR) il 08/10/1956 – CF DRMGPP56R08L117L

Piazza San Giovanni in Laterano, 60 - 00184 Roma (RM)

Recapito mail: [giuseppe.dermo@uniroma1.net](mailto:giuseppe.dermo@uniroma1.net) cell: +39 335470718

Professore Associato Dipartimento di Chirurgia e di Chirurgia Plastica "Pietro Valdoni",  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"; PQP C1 "Chirurgia della Mammella" nella UOC di  
Chirurgia Oncologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I;  
Co-Referente dell'Accordo Quadro Sapienza Università di Roma-Università degli Studi della  
Repubblica di San Marino; Responsabile Scientifico Protocollo Esecutivo Sapienza- UniRSM;  
Co-Coordiatore task force malattie del seno LILT Sede Centrale;  
Responsabile dell'Ufficio di Segreteria e del Comitato Tecnico- Scientifico del Coordinamento  
delle Associazioni LILT del Lazio;  
Vice Presidente Vicario LILT Associazione di Roma Metropolitana;  
Scientific Committee Member CEMEC, EUR-OPA, Council of Europe.

Collaborazione trentennale nella Charity con la Lega Italiana per La Lotta contro i Tumori, occupandosi nel campo del volontariato della gestione economica e organizzativa della Sezione Provinciale dell'Area Metropolitana di Roma, nell'ambito della promozione della cultura della Prevenzione e Diagnosi Precoce dei Tumori, gestendo le risorse umane, coordinando l'area Medica e Chirurgica, organizzando assieme a Saatchi And Saatchi la comunicazione e il Fund Raising, contribuendo alla realizzazione di 5 Centri di Prevenzione e Diagnosi Precoce.

Autore di numerose pubblicazioni scientifiche sul tema della prevenzione, diagnosi e cura del tumore mammario e su tematiche di sanità pubblica, di cui si riporta di seguito un estratto:

1. D'Onghia G, Sanguinetti A, Macciò T, Cirocchi R, Avenia S, Avenia N, Izzo P, Izzo L, Gabriele R, Miccini M, **D'Ermo G**, Polistena A. (2022) Giant exophytic dermatofibrosarcoma protuberans of the breast. A case report with the analysis of clinical and therapeutical issues. Il Giornale di Chirurgia. Oct. 6 2022 42(3): 1-5
2. Panera N, Camisa V, Braghini M.R, Coscia E, Arnesano G, Brugaletta R, Gigliotti T, Ciabattoni A, Nucera G, Szarpak L, **D'Ermo G**, Alisi A, Zaffina S. (2022) Perturbation of specific transcripts in peripheral blood mononuclear cells in breast cancer: A casecontrol pilot study. J Health Soc Sci 2022, 7, 4, 422-434. doi: 10.19204/2022/PRTR7
3. Ciabattoni A, Gregucci F, **D'Ermo G**, Dolfi A, Cucciarelli F, Palumbo I, Borghesi S, Gava A, Cesaro G.M, Baldissera A, Giammarino D, Daidone A, Maurizi F, Mignogna M, Mazzuoli L, Ravo V, Falivene S, Pedretti S, Ippolito E, Barbarino R, di Cristino D, Fiorentino A, Aristei C, Ramella S, D'Angelillo R.M., Meattini I, Iotti C, Donato V, Formenti S.C.. (2022) Patterns of Care for Breast Radiotherapy in Italy: Breast IRRadiATA (Italian Repository of Radiotherapy dATA) Feasibility Study. Cancers (Basel) 2022 Aug 15;14(16):3927. doi: 10.3390/cancers14163927.
4. Cardi M, Pocard M, Dico RL, Fiorentini G, Valle M, Gelmini R, Vaira M, Pasqual EM, Asero S, Baiocchi G, Di Giorgio A, Spagnoli A, Di Marzo F, Sollazzo B, **D'Ermo G**, Biacchi D, Iafrate F and Sammartino P. (2022) Selected Patients With Peritoneal Metastases From Breast Cancer May Benefit From Cytoreductive Surgery: The Results of a Multicenter Survey. Front. Oncol. 12:822550. doi: 10.3389/fonc.2022.822550
5. Basso L, Pietroletti R, Micarelli A, Bica J, Costi U, Crocetti D, **D'Ermo G**, Gallo G. (2022) The impact of experience on recurrence rates after punch biopsy surgery for Pilonidal Disease. Colorectal Dis. 2022 Mar 28. doi: 10.1111/codi.16126
6. Antonella Ciabattoni, Fabiana Gregucci, **D'Ermo G**. et altri (2022) AIRO Breast Cancer Group Tumori Journal Volume 108, Issue 2\_suppl, July 2022, Pages 1-144 doi: 10.1177/03008916221088885
7. Margarucci LM, Gianfranceschi G, Romano Spica V, **D'Ermo G**, Refi C, Podico M, Vitali M, Romano F, Valeriani F. (2021) Photocatalytic Treatments for Personal Protective Equipment: Experimental Microbiological Investigations and Perspectives for the Enhancement of Antimicrobial Activity by Micrometric TiO2. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 16;18(16):8662. doi: 10.3390/ijerph18168662.
8. Illuminati G, Pasqua R, **D'Ermo G**, Girolami M, Cerbelli B, D'Amati G, Carboni F, Fiori E. (2021) Results of Adrenalectomy for Isolated, Metachronous Metastasis of Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. Front Surg. 2021 Jun 9;8:671424. doi: 10.3389/fsurg.2021.671424.
9. Piana A, Colucci MG, Valeriani F, Marcolongo F, Sotgiu G, Pasquarella C, Margarucci L M, Petrucca A, Gianfranceschi G, Babudier S, Vitali P, **D'Ermo G**, Bizzarro A, De Maio F, Vitali M, Azara A, Romano F, Simmaco M, Spica VR (2021). Monitoring COVID-19 Transmission Risks by Quantitative Real-Time PCR Tracing of Droplets in Hospital and Living Environments. RESEARCH ARTICLE Clinical Science and Epidemiology January/February 2021 Volume 6 Issue 1 e01070-20 mSphere.asm. on January 6, 2021
10. Drudi FM, Angelini F, Bertolotto M, Granata A, Di Pierro GB, Lai Q, **D'Ermo G**, Pretagostini R, Cantisani V. (2021) Role of Contrast-Enhanced Voiding Urosonography in the Evaluation of Renal Transplant Reflux - Comparison with Voiding Cystourethrography and a New Classification. Ultraschall Med. Jan 12. English. doi: 10.1055/a-1288-0075. Epub ahead of print. PMID: 33434942.
11. Marcasciano M, Kaciulyte J, Mori FLR, Lo Torto F, Barellini L, Loreti A, Fanelli B, De Vita R, Redi U, Marcasciano F, Di Cesare F, Dal Prà G, Conversi A, Elia L, Montemari G, Vaia N, Bernini M, Sordi S, Luridiana G, **D'Ermo G**, Monti M, De Luca A, Ricci F, Mazzocchi M, Gentilucci M, Greco M, Losco L, Valdatta LA, Raposio E, Giudice G, Maruccia M, Di Benedetto G, Cigna E, Casella D, Ribuffo D. (2020) Breast surgeons updating on the thresholds of COVID-19 era: results of a multicenter collaborative study evaluating the role of online videos and multimedia sources on breast surgeons education and training. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Jul;24(14):7845-7854. doi: 10.26355/eurrev\_202007\_22289. PMID: 32744712.
12. Grippaudo FR, Migliano E, Redi U, Turriziani G, Marino D, **D'Ermo G**, Ribuffo D. (2020) The impact of COVID-19 in plastic surgery departments: a comparative retrospective study in a COVID-19 and in a non-COVID-19 hospital. Eur J Plast Surg. Aug 26:1-6. doi: 10.1007/s00238-020-01725-w. Epub ahead of print. PMID: 32863593; PMCID: PMC7447849.
13. Sterpetti AV, Costi U, Grande R, **D'Ermo G**, Sapienza P. (2020) De Novo Secondary Adenocarcinoma in the Colon Used as Urinary Diversion Not in Contact with the Fecal Stream: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol. Aug;27(8):2750-2759. doi: 10.1245/s10434-020-08300-4. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32141000.

(Si allega curriculum vitae)

## 2. Principal Investigator (PI) Responsabile del PRR:

### Dr Vincenzo CAMISA, MD PhD

Nato a Galatina (LE) il 07/10/1978 - CF CMSVCN78R07D862V

Via Pietro Ubaldo Angeletti, 58 – 00166 Roma (RM)

Recapito mail: [vincenzo.camisa@opbg.net](mailto:vincenzo.camisa@opbg.net) cell: +39 3404902682

Medico Chirurgo, Specializzazione in Medicina del Lavoro

Dottorato in Medicina Occupazionale, Ambientale e Sociale

Dirigente Medico presso UOC Medicina del Lavoro – Direzione Sanitaria OPBG Roma

Medico Competente ai sensi del D. Lgs 81/08 e Medico Autorizzato addetto alla

Radioprotezione Medica ai sensi del D. Lgs 101/20 presso OPBG Roma

Ricercatore Medico (2011-2016) presso *Health Technology Assessment & Safety Research Unit, Clinical-Technological Innovation Research Area* OPBG Roma

Professore a contratto presso Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma - Scuola di

Specializzazione in Medicina del Lavoro e presso Università degli Studi "Tor Vergata" Corso di Laurea Infermieristica Pediatrica - Disciplina Medicina del Lavoro

Socio della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML), Associazione Italiana di

Radioprotezione Medica (AIRM) e Scientific Committee "Radiation and Work" del *International Commission on Occupational Health (ICOH)*

Relatore in convegni di carattere nazionale ed internazionale, nonché Autore di pubblicazioni scientifiche su tematiche di medicina occupazionale e valutazione dei rischi personalizzata. Di seguito alcune pubblicazioni nell'area tematica oggetto di studio:

1. Panera N, **Camisa V**, Braghini MR, Coscia E, Arnesano G, Brugaletta R, Gigliotti T, Ciabattoni A, Nucera G, Szarpak L, D'Ermo G, Alisi A, Zaffina S. *Perturbation of specific transcripts in peripheral blood mononuclear cells in breast cancer: A case-control pilot study*. Journal of Health and Social Sciences, 2022, 7(4), pp. 422–434;
2. **Camisa V**, Panera N, Coscia E, Vinci MR, Santoro A, Cannatà V, Alisi A, Zaffina S. *Studio dei profili di espressione genica nella ricerca di biomarkers per la prevenzione personalizzata di lavoratori esposto a basse dosi di radiazioni ionizzanti*. Aggiornamenti di Radioprotezione n. 61 Anno XXX, n.2 - 2022;
3. Panera N, **Camisa V**, Brugaletta R, Vinci MR, Santoro A, Coscia E, Pastore A, Cannatà V, Gobba F, Modenese A, Chirico F, Magnavita N, Alisi A, Zaffina S. *Blood cell gene expression profiles: A narrative review of biomarkers and effects of low-dose ionizing radiation exposure*. Journal of Health and Social Sciences, 2021, 6(3), pp. 349–366;
4. **Camisa V**, Gilardi F, Di Brino E, Santoro A, Vinci MR, Sannino S, Bianchi N, Mesoletta V, Macina N, Focarelli M, Brugaletta R, Raponi M, Ferri L, Cicchetti A, Magnavita N, Zaffina S. *Return on Investment (ROI) and Development of a Workplace Disability Management Program in a Hospital-A Pilot Evaluation Study*. Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 2;17(21):8084. doi: 10.3390/ijerph17218084;
5. Brugaletta R, Altrudo P, Alisi A, Panera N, D'Ermo G, **Camisa V**, Raponi M, Zaffina S. *Gene expression profiles in daily and shift-workers with and without breast cancer*. Sleep Medicine, Vol 64 Pag S13 2019;
6. Brugaletta R, Santoro A, Alisi A, Panera N, Pastore A, Di Giovamberardino G, Vinci MR, **Camisa V**, Lavorato L, Zaffina S. *1283 Gene expression analysis of blood cells in radiation health care workers occupationally exposed to ionising radiation*. Occup Environ Med 2018; 75 (Suppl 2): A428;
7. Alisi A., Brugaletta R., Santoro A., Panera N., Dalmaso G., Rongoni S., Lavorato L., **Camisa V.**, Zaffina S. *Analisi di espressione genica per la sorveglianza di lavoratrici esposte a fattori di rischio per tumore mammario*. Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia Volume 39, Issue 3-Suppl, July-September 2017, Pag.72;
8. Iachininoto MG, **Camisa V**, Leone L, Pinto R, Lopresto V, Merla C, Giorda E, Carsetti R, Zaffina S, Podda MV, Teofili L, Grassi C. *Effects of exposure to gradient magnetic fields emitted by nuclear magnetic resonance devices on clonogenic potential and proliferation of human hematopoietic stem cells*. Bioelectromagnetics. 2016 May; 37(4):201-11. doi: 10.1002/bem.21967. Epub 2016 Mar 15.

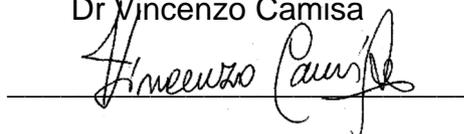
(Si allega curriculum vitae)

Firma e data

01/12/2023

Principal Investigator Responsabile del PRR

Dr Vincenzo Camisa



<b>Data di inizio progetto: 01/04/2024</b>	<b>Data di fine progetto: 31/03/2026</b>
<b>Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 80.000</b>	<b>Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 80.000</b>

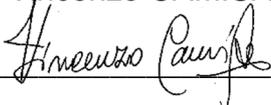
Elenco nominativi, contatto telefonico ed e-mail di tutti i responsabili scientifici delle Associazioni provinciali coinvolte nel progetto di rete e dei rappresentanti legali degli stessi (è previsto un singolo responsabile scientifico di progetto per ogni Associazione LILT. Il Responsabile scientifico di ogni Associazione Provinciale dovrà interfacciarsi con l'esperto coordinatore del PRR per la trasmissione e analisi dei dati. L'esperto coordinatore del PRR assume la piena responsabilità del PRR e riferisce direttamente al CSN della LILT

- 1) Referente Scientifico: Dr Massimo GEMINI  
Associazione Provinciale **LILT VITERBO**  
Mail [viterbo@lilt.it](mailto:viterbo@lilt.it)  
recapito Tel. 0761325225  
Legale rappresentante: Dr Massimo GEMINI
  
- 2) Referente Scientifico: Prof. Giuseppe D'Ermo  
Associazione Provinciale **LILT ROMA**  
Mail [giuseppedermo@legatumoriroma.it](mailto:giuseppedermo@legatumoriroma.it)  
recapito 06.88817647  
Legale rappresentante: Dr.ssa Marcella RIBUFFO
  
- 3) Referente Scientifico: Dr Maurilio NATALI  
Associazione Provinciale **LILT LATINA**  
Mail [latina@lilt.it](mailto:latina@lilt.it)  
recapito Tel. 0773694124  
Legale rappresentante: Dr.ssa Nicoletta D'ERME
  
- 4) Referente Scientifico: Dr.ssa Bruna Venturi  
Associazione Provinciale **LILT FROSINONE**  
Mail [frosinone@lilt.it](mailto:frosinone@lilt.it)  
recapito Tel. 07752072611  
Legale rappresentante: Dr.ssa Elena DI NICUOLO

Data, 01/12/2023

Il Responsabile Coordinatore del progetto

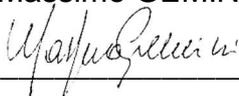
(Dr Vincenzo CAMISA)



Il Legale Rappresentante

Presidente della Associazione Provinciale VITERBO

(Dr Massimo GEMINI)



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679

**Piano di lavoro progettuale  
Bando di ricerca scientifico-sanitaria 2023**

**DOCUMENTO SINTETICO**

Al CSN Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori  
Via Alessandro Torlonia, 15  
00161 – Roma

## **Piano di lavoro progettuale per PRR (progetto ricerca di rete)**

Il sottoscritto, Dr Massimo GEMINI (mail: [viterbo@lilt.it](mailto:viterbo@lilt.it) - tel. 0761325225), in qualità di Legale Rappresentante e Responsabile referente dell'Associazione LILT di afferenza di VITERBO, che funge da Centro Coordinatore del PRR – Sede Legale in Via Cristofori, 5 – 01100 Viterbo (VT) - C.F. 90059560566, intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell'ambito del “programma 5 per mille anno 2022” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.

Titolo del Progetto

**Analisi dei livelli di frammenti e di metilazione globale del DNA circolante in lavoratrici esposte a radiazioni ionizzanti in ambito sanitario e valutazione della possibile associazione con il carcinoma mammario**

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

Prevenzione oncologica secondaria: approcci innovativi clinico-diagnostici per la diagnosi precoce dei tumori (con particolare riferimento a carcinoma mammario, polmonare, prostatico, vescicale, coloretale, melanoma).

Durata:            Annuale                            **X Biennale**

Costo finanziato con fondi oggetto del  
bando di ricerca 2023 LILT:  
80000€

Costo complessivo del progetto (se co-  
finanziato):  
€80000

- Responsabile Coordinatore del Progetto: **Dr Vincenzo Camisa**  
(vincenzo.camisa@opbg.net - tel. +39 3404902682)

- Legale Rappresentante dell'Associazione Provinciale LILT VITERBO di afferenza  
(Centro Coordinatore): **Dr Massimo GEMINI** (liltvt@libero.it - Tel. 0761325225)

### **Sinossi del Progetto / Premesse e razionale**

#### **Introduzione**

Il tumore mammario è la neoplasia più frequente nel sesso femminile. Nel corso della vita, una donna su sette sviluppa il tumore al seno. Negli ultimi 30 anni, l'incidenza assoluta del tumore al seno (*breast cancer*, BC) è aumentata nella maggior parte dei Paesi arrivando a contare 2,3 milioni di casi nel 2020 [CA Cancer J. Clin. 2021;71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660]. Grazie alle tecniche diagnostiche e terapeutiche, nonostante l'aumento dell'incidenza, si è assistito ad una riduzione del tasso di mortalità dal 2,5% all'1,65% (Germania)/1,5% (Stati Uniti) [CA Cancer J. Clin. 2018;68:394–424. doi:

10.3322/caac.21492] L'aumento dell'aspettativa di vita ed il conseguente accumulo di mutazioni somatiche spiega in parte l'aumento dell'incidenza del BC [Nat. Rev. Cancer. 2005;5:591–602. doi: 10.1038/nrc1670]. Il BC si presenta come una malattia altamente eterogenea [Mol. Oncol. 2011;5:5–23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003], e la tipizzazione delle caratteristiche molecolari è importante non solo ai fini della diagnosi ma anche e soprattutto per la terapia. La caratterizzazione molecolare della malattia attraverso la colorazione dei recettori degli estrogeni, del progesterone e della proteina HER2 sul tessuto tumorale è il gold standard per impostare il trattamento [J. Clin. Oncol. 2023;41:3867–3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864, Ann. Oncol. 2021;32:1475–1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019]. Per un'analisi più completa viene analizzato anche il grado di proliferazione cellulare (espressione ki 62), che consente la classificazione in pazienti luminali A, luminali B e basal-like triplo negativo [J. Clin. Oncol. 2009;27:1160–1167. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370].

Lo screening mammografico ha contribuito in modo significativo alla riduzione del tasso di mortalità per BC. Tuttavia, questa metodica di imaging presenta uno svantaggio diagnostico per le donne giovani (di età inferiore a 40 anni) con mammella radiologicamente densa. Inoltre, l'elevato tasso di falsi positivi associati alla mammografia conduce a una sovradiagnosi [N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2353-8. doi: 10.1056/NEJMSr1504363]. Pertanto, la prognosi del BC peggiora in assenza di programmi di screening precoce per le giovani donne e di strumenti diagnostici efficienti in generale.

Queste considerazioni evidenziano quanto sia fondamentale creare nuovi strumenti e metodi per la diagnosi precoce e la gestione del BC. In questo scenario, la biopsia liquida si colloca fra le più innovative tecniche minimamente invasive da adottare per la diagnosi precoce e la gestione del rischio di tale tumore. In particolare, la biopsia liquida che va ad analizzare il DNA tumorale circolante (ctDNA) come biomarcatore prognostico e predittivo senza le limitazioni delle biopsie tissutali, sta diventando il nuovo paradigma per lo screening e la sorveglianza per il BC come per altri tipi di tumori [Oncol Res. 2023 Jul 21;31(5):667-675. doi: 10.32604/or.2023.028406]. Infatti, sebbene inizialmente gli studi sull'uso del ctDNA si sono concentrati sulla malattia metastatica, attualmente grazie anche all'avanzamento tecnologico è possibile rilevare il ctDNA anche nel carcinoma mammario in fase iniziale [Cancers (Basel). 2023 Nov 17;15(22):5463. doi: 10.3390/cancers15225463]. Inoltre, il ctDNA mantiene in sé riflessi sia le alterazioni genetiche che quelle epigenetiche del tumore, fornendo una impronta delle modifiche al DNA della cellula tumorale specifica. Il numero di frammenti e i livelli di metilazione globale e sito-specifici sono alterazioni epigenetiche associate a diversi tumori, incluso il BC [Ann Oncol. 2018 Jun 1;29(6):1445-1453 doi: 10.1093/annonc/mdy119; Nature. 2019 Jun;570(7761):385-389 doi: 10.1038/s41586-019-1272-6].

Le radiazioni ionizzanti (RI) sono un noto fattore di rischio per BC [Arch Toxicol. 2020 May;94(5):1511-1549 doi: 10.1007/s00204-020-02752-z]. È stata inoltre dimostrata una relazione lineare tra l'aumento dell'esposizione a RI e l'aumento del rischio di carcinoma mammario [Environ Health. 2017 Sep 2;16(1):94. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4]. Inoltre, tra i fattori occupazionali, il turno notturno è stato recentemente preso in esame dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (International Agency for Research on Cancer, IARC) che lo ha classificato come possibile cancerogeno per l'uomo (gruppo 2A).

Nel campo della radioprotezione medica, la normativa europea disciplina correntemente le misure preventive attuabili sia per la popolazione generale sia per i lavoratori radioesposti. In primo luogo, l'attuazione dei principi cardine di giustificazione, ottimizzazione e limitazione delle dosi consente di ridurre l'esposizione ai livelli più bassi ragionevolmente ottenibili [Direttiva 2013/59/EURATOM, D.Lgs. 101/2020, BMJ. 2023 Apr 12;381:e075406. doi: 10.1136/bmj-2023-075406].

L'approccio epigenetico innovativo sarebbe di particolare rilievo laddove siano presenti fattori di rischio riconosciuti per il BC, in special modo per le donne giovani. Infatti, l'identificazione precoce di marcatori surrogati correlati alle lesioni mammarie pre-neoplastiche e neoplastiche sarebbe di grande aiuto nella gestione dei casi radiologicamente dubbi, soprattutto in presenza di un tessuto mammario denso e in donne appartenenti a categorie a rischio. I biomarcatori attualmente analizzati comprendono le mutazioni del DNA, che sono ereditabili e raramente radioindotte. Al contrario, le modificazioni epigenetiche, oltre che ereditabili per via transgenerazionale, sono sensibili alle RI e possono persistere anche dopo la rimozione del fattore che le ha indotte [Int J Mol Sci. 2020 Sep; 21(17): 5993]. L'epigenetica, che è da considerarsi come un ponte tra genotipo e fenotipo rappresenta un aspetto interessante da investigare in questo ambito. In particolar modo, la metilazione del DNA circolante (circDNA) analizzata in funzione della storia di lavoratrici esposte a RI potrebbe fornire uno strumento di diagnosi precoce per il BC.

### **Obiettivi**

Lo studio sarà finalizzato al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- Obiettivo primario: Valutazione delle variazioni nei livelli di metilazione del circDNA in base alla dose e al tempo di esposizione a RI e alla correlazione con la presenza di BC in operatrici sanitarie esposte e non esposte a RI.
- Obiettivi secondari:
  - Valutazione delle variazioni nei livelli di frammenti di circDNA in base alla dose e al tempo di esposizione a RI e alla correlazione con la presenza di BC in operatrici sanitarie esposte e non esposte a RI
  - Nelle lavoratrici esposte a RI, identificare la correlazione tra alterazioni epigenetiche e l'intensità dell'esposizione a RI.

### **Disegno di studio**

Uno studio trasversale caso-controllo sarà condotto nell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per investigare le variazioni epigenetiche presenti in un gruppo di operatrici sanitarie esposte a RI (gruppo 1) e in un gruppo di operatrici sanitarie non esposte a RI (gruppo 2). Entrambi i gruppi saranno stratificati sulla base della presenza di diagnosi di BC.

L'arruolamento delle partecipanti avverrà nella UOC di Medicina del Lavoro. I partecipanti saranno chiamati a compilare un questionario che esplora le variabili demografiche (età, etnia), personali (età al momento della diagnosi oncologica, altre neoplasie diagnosticate, comorbidità, familiarità oncologica di primo grado), occupazionali (turni notturni, pendolarismo, rischio chimico, inizio dell'esposizione a RI, durata dell'esposizione a RI, stima dell'intensità dell'esposizione a RI, etc.) e legate allo stile di vita (attività fisica, dieta, abitudine tabagica).

Tutti i dati saranno raccolti e conservati anonimizzati o pseudonimizzati e lo studio sarà sottoposto all'approvazione del comitato etico di riferimento, ciascuna per l'attività relativa delle UU.OO.

### **Stima della numerosità campionaria**

Per la definizione del gruppo 1, considerando che la popolazione esposta a RI di sesso femminile nell'ospedale è superiore alle 100 lavoratrici, con un livello di confidenza del 95% e un margine di errore del 5%, assumendo la proporzione di popolazione del 50%, le lavoratrici da arruolare sono 80 operatrici sanitarie radioesposte.

Per la definizione del gruppo 2, considerando che la popolazione di sesso femminile non esposta a RI è di circa 500, assumendo un livello di confidenza del 95%, un margine di errore del 5% e la proporzione di popolazione del 50%, le lavoratrici da arruolare sono 218 operatrici sanitarie non radioesposte.

### **Analisi di laboratorio**

#### Estrazione del circDNA

Il circDNA verrà estratto da plasma da sangue periferico degli individui aderenti allo studio mediante il kit "Cell-Free Circulating DNA Purification Mini Kit (Norgen Biotek)". La concentrazione di DNA a doppio filamento estratto sarà determinata con il fluorimetro Qubit (Invitrogen).

#### Analisi dei livelli di metilazione del circDNA

I livelli di metilazione globale del circDNA verranno misurati mediante il kit ELISA 5-metil-citosina (Epigentek).

#### Analisi dei frammenti di circDNA

Per l'analisi quantitativa e della dimensione dei frammenti del DNA verrà utilizzato un approccio "high-throughput" mediante l'uso della TapeStation (Agilent Technology) [<https://www.agilent.com/cs/library/technicaloverviews/public/technicaloverview-cfdna-assay-tapestation-5994-1390EN-agilent.pdf>].

### **Analisi statistiche**

L'analisi descrittiva della popolazione oggetto di studio sarà espressa come media e deviazione standard per le variabili continue e frequenza assoluta e relativa per le variabili categoriali.

L'analisi comparativa tra casi e controlli sarà effettuata dopo aver valutato la distribuzione normale delle variabili attraverso test statistici parametrici o non parametrici, a seconda del caso.

Analisi di correlazione tra le variabili epigenetiche e demografiche, personali, occupazionali e legate allo stile di vita saranno condotte.

Ove possibile verranno anche effettuate analisi di clustering mediante approcci di "machine learning" supervisionato.

Piano di lavoro progettuale - articolazione del progetto con dettaglio relativo a:

- Associazione LILT che funge da Centro di coordinamento:  
Tenuto conto dell'impegno profuso negli anni precedenti con diverse iniziative di sensibilizzazione ed informazione sulla prevenzione oncologica del tumore mammario, l'Associazione provinciale LILT di VITERBO svolgerà la funzione di Centro di Coordinamento garantendo l'interfacciamento tra le sedi provinciali LILT partecipanti al PRR ed il partner OPBG.
  
- Ruolo delle Associazioni LILT coinvolte nel PRR ed attività previste:  
Le Associazioni LILT coinvolte nel PRR (Provincia di Viterbo, Roma, Latina e Frosinone) svolgeranno nella fase preliminare del progetto attività di informazione e di educazione sanitaria attraverso la diffusione di materiale informativo indirizzato alla popolazione oggetto di studio. Tale attività di sensibilizzazione sarà propedeutica e di supporto alle attività di ricerca che verranno successivamente avviate dall'ente partner del PRR (OPBG). Analogo supporto amministrativo ed informativo verrà fornito dalle Associazioni provinciali LILT al termine del progetto di ricerca, attraverso opportune iniziative di disseminazione dei risultati raggiunti, finalizzate anche allo sviluppo di reti collaborative fra le Associazioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca per la prevenzione del carcinoma mammario.

Il PRR verrà realizzato in 24 mesi con la seguente programmazione tipo:

1. dal mese 1 al mese 20, verranno impiegati per la raccolta dei campioni e la raccolta dati (età, dose di RI, tempo di esposizione, questionario per la valutazione di cofattori) della casistica sia per l'obiettivo 1 che 2. La casistica verrà reclutata presso l'OPBG 1 e coordinata dal Dott. Vincenzo Camisa
2. dal mese 4 al mese 20, verranno impiegati per l'analisi dei dati di metilazione e del numero di frammenti del circDNA nei campioni raccolti. Questo tipo di analisi verrà effettuata presso l'OPBG e coordinata dalla Dr. Anna Alisi
3. dal mese 12 al mese 16, e dal mese 20 al mese 24, verranno impiegati per l'analisi statistica dei dati, interpretazione dei risultati e loro eventuale disseminazione (abstracts e pubblicazioni). L'analisi dei dati verrà effettuata dall'ente Partner 1, mentre l'interpretazione e la disseminazione saranno frutto dell'attività congiunta fra La sede LILT di Coordinamento

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Il monitoraggio delle malattie professionali è di notevole interesse per diverse organizzazioni mondiali, inclusa l'Organizzazione Internazionale del Lavoro, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, Commissione internazionale per la Salute sul Lavoro e pertanto anche per il nostro SSN.

Al momento, non esiste un biomarcatore ideale per valutare se e come l'esposizione alle basse dosi di radiazioni ionizzanti (*low dose ionizing radiation* – LDIR) in ambito professionale possono incidere sulla suscettibilità al carcinoma mammario.

Con il nostro progetto, ci aspettiamo di poter definire:

- da un lato, se i profili di metilazione e l'analisi dei frammenti di circDNA possano essere dei biomarcatori candidati per la misurazione indiretta dell'esposizione a LDIR in ambito lavorativo;
- dall'altro, se le fluttuazioni nei profili di metilazione e nel profilo dei frammenti di circDNA possano rappresentare dei fattori predittivi di rischio per il tumore mammario in individui esposti a LDIR in ambito professionale.

I risultati del presente progetto potrebbero, pertanto, avere diverse possibili implicazioni a lungo termine. Principalmente nella definizione della risposta biologica in funzione della dose ricevuta, fornendo nuovi potenziali strumenti di dosimetria a base biologica che potrebbero essere utilizzati per ottimizzare la protezione della salute e le linee guida che regolano la sorveglianza per uso professionale e medico delle RI.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Associazioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca

Le attività di ricerca sulla risposta biologica alle LDIR sono considerate una priorità per aumentare le attuali conoscenze sul rischio cancerogeno associato alle sorgenti artificiali di radiazioni ionizzanti e per identificare biomarcatori precoci o tardivi di esposizione ed effetto. Con questa proposta progettuale si consoliderà una esperienza di partnership interdisciplinare fra l'ente di ricerca partner (OPBG) e le diverse sedi provinciali LILT della Regione Lazio per raggiungere gli obiettivi innovativi del PRR. L'obiettivo generale del progetto sarà quello di sviluppare ed implementare lo stato dell'arte sulla ricerca dei biomarcatori degli effetti a basse dosi delle radiazioni ionizzanti per lo sviluppo di studi epidemiologici futuri che consentano, ad esempio di identificare e validare su larga scala le seguenti differenti tipologie di biomarkers: 1) biomarcatori precoci di esposizione ricorrente alle LDIR in soggetti irradiati, utilizzabili per il monitoraggio / stima della dose ricevuta 2) biomarcatori di effetti tardivi che potrebbero essere utilizzati in futuro per valutare gli effetti a lungo termine sulla salute. 3) biomarcatori di suscettibilità durante o dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti, da considerarsi predittivi del rischio cancerogenetico.

#### **Associazioni LILT**

##### **- Associazione LILT VITERBO**

Responsabile referente: Dr Massimo GEMINI  
Dati anagrafici: Via Cristofori, 5 – 01100 Viterbo  
Recapiti: Tel. 0761325225 - e-mail [liltvt@libero.it](mailto:liltvt@libero.it)

##### **- Associazione LILT ROMA**

Responsabile referente: Prof. Giuseppe D'Ermo  
Dati anagrafici: Via Nomentana,303 – 00162 Roma  
Recapiti: Tel. 06.88817647 - e-mail [giuseppedermo@legatumorioroma.it](mailto:giuseppedermo@legatumorioroma.it)

##### **- Associazione LILT LATINA**

Responsabile referente: Dr Maurilio NATALI  
Dati anagrafici: Via Guido Reni, 9 – 04100 Latina  
Recapiti: Tel. 0773694124 - e-mail [latina.lilt@gmail.com](mailto:latina.lilt@gmail.com)

##### **- Associazione LILT FROSINONE**

Responsabile referente: Dr.ssa Bruna Venturi  
Dati anagrafici: Viale Mazzini – 03100 Frosinone  
Recapiti: Tel. 07752072611 - e-mail [info@legatumorifrosinone.it](mailto:info@legatumorifrosinone.it)

#### **Strutture afferenti del SSN partecipanti:**

##### **IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**

Partner scientifico del PRR attraverso:

- **UOC Medicina del Lavoro**  
Responsabile Dr Salvatore ZAFFINA
- **UdR Genetica dei Caratteri Complessi**  
Responsabile Dr.ssa Anna Alisi

#### **Principal Investigator Responsabile del PRR:**

- Dr Vincenzo CAMISA MD, PhD  
Dirigente Medico  
UOC Medicina del Lavoro  
Direzione Sanitaria OPBG

Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei borsisti, del loro numero e della loro retribuzione.  
Tempi di ricerca mesi/uomo

Verranno coinvolti ricercatori borsisti nella parte esecutiva del progetto. Un ricercatore clinico verrà coinvolto nella parte di arruolamento della popolazione oggetto di studio e nella raccolta dei campioni, mentre un ricercatore con competenze statistico-epidemiologiche verrà coinvolto per svolgere le attività di analisi ed interpretazione dei risultati. Entrambi i ricercatori fungeranno da raccordo con il personale OPBG che svolgerà le analisi molecolari di laboratorio e saranno impegnati nelle attività di disseminazione scientifica dei risultati. La previsione di impegno in termini di tempi di ricerca mesi/uomo è stimata pari a: 9,6. Per entrambi i borsisti suddetti l'ente Partner (OPBG) avvierà contratti di ricerca annuali di importi congrui al profilo scientifico dei ricercatori.

Estremi per ricevere il finanziamento:

**Associazione Provinciale LILT di VITERBO**  
**IBAN: IT22 1060 6514 5100 0001 0061 800**  
**CF: 90059560566**

## Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa

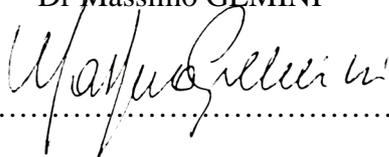
VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista)	56000	56000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	12000	12000
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	8000	8000
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative MAX 5%	4000	4000
Altro (indicare quali)		
<b>TOTALE</b>	<b>80000</b>	<b>80000</b>

Alla presente proposta si allega:

- il curriculum vitae del Responsabile Coordinatore del progetto di Rete e dell'Esperto Coordinatore, Referente scientifico delle Associazioni Provinciali afferenti;
- la lettera di accettazione a collaborare al progetto di Rete sottoscritta dal Direttore Scientifico della struttura sanitaria convenzionata del SSN (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma), previo nulla osta acquisito anche dalla rispettiva Direzione Sanitaria;
- la complessiva documentazione di progetto.

In fede,

Il Legale Rappresentante dell'Associazione  
LILT VITERBO di afferenza (Centro Coordinatore)  
Dr Massimo GEMINI



Il Responsabile Coordinatore del PRR

Dr Vincenzo CAMISA



Luogo e data  
Roma, 01/12/2023