

### SOMMARIO

- **Valore diagnostico e prognostico di Syndecan-1 solubile nelle neoplasie pleuriche**
- **EF24 e RAD001 potenziano l'effetto antitumorale di agenti a base di platino nelle cellule di mesotelioma pleurico maligno umano (Msto-211H) e proteggono le cellule mesoteliali non maligne (Met-5A).**
- **Confronto tra Fibulina-3 e Mesotelina come marcatori nel mesotelioma maligno**

---

***Valore diagnostico e prognostico di Syndecan-1 solubile nelle neoplasie pleuriche.***

A cura della Dott.ssa ***Elisa Barone***

**Razionale e obiettivi:** Le effusioni pleuriche sono un sintomo comune nei diversi tipi di tumori delle cavità pleuriche. L'accumulo di fluido pleurico è in parte causato dall'aumento della permeabilità vascolare e può limitare l'espansione polmonare, impedendo una normale respirazione. Le effusioni pleuriche e le cellule maligne in essa presenti sono disponibili per effettuare una diagnosi citopatologica molto prima che venga effettuata una biopsia e costituiscono una procedura di diagnosi molto meno invasiva. Tumori che interessano la cavità pleurica includono adenocarcinomi metastatici derivanti da tumore al polmone, seno, ovaia o da tumore gastrico o linfomi maligni. Il tumore primario della pleura è il mesotelioma pleurico maligno; meno frequente rispetto ai tumori metastatici. Syndecan-1 (CD138) è un proteoglicano presente sulla superficie cellulare ed è stato proposto come marcatore cellulare in grado di distinguere l'adenocarcinoma dal mesotelioma. Questo proteoglicano regola diversi processi biologici inclusa la proliferazione cellulare, la differenziazione, l'invasione, la migrazione e l'angiogenesi. Il dominio extracellulare di syndecan-1 è clivato da metalloproteasi e rilasciato nei fluidi corporei. Il rapporto tra syndecan-1 legato alla membrana e quello

solubile viene alterato in condizioni patologiche, tra cui il cancro e la presenza di metastasi. È stato però osservato che a seconda del tipo di tumore syndecan-1 ha dimostrato di essere un soppressore tumorale o un promotore tumorale; alla luce di queste osservazioni il gruppo coordinato da Katalin Dobra del Karolinska Institute di Stoccolma ha valutato il ruolo diagnostico e prognostico di syndecan-1 solubile nel siero e nelle effusioni pleuriche di pazienti con diversi tipi di tumori che interessano la cavità pleurica.

**Disegno dello studio:** Sono stati analizzati i livelli di syndecan-1, confrontati ai livelli di osteopontina, in 256 effusioni pleuriche (74 da carcinoma, 89 da mesotelioma maligno e 93 effusioni benigne) e 231 campioni di siero (74 carcinomi, 91 mesoteliomi maligni e 66 in condizioni benigne). Tutti i campioni sono stati raccolti prima che venisse somministrato qualsiasi tipo di trattamento. È stato effettuato un saggio immunoenzimatico ELISA allo scopo di misurare i livelli di CD138 e VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare, utilizzato come marcatore di valutazione dello stadio di malattia nei campioni di mesotelioma pleurico maligno). Per studiare la relazione tra syndecan-1 solubile e quello legato è stata effettuata un'analisi immunocitochimica su cellule tumorali provenienti da effusioni pleuriche e i risultati ottenuti sono stati accoppiati alle misurazioni ELISA effettuate nel corrispondente sovranatante di effusione pleurica. Inoltre i livelli di syndecan-1 solubile e osteopontina sierica sono stati confrontati tra i pazienti affetti da cancro e pazienti sani.

**End point:** Questo studio mira a indagare il valore diagnostico e prognostico di syndecan-1 solubile in effusioni pleuriche e nel siero di pazienti con neoplasie pleuriche.

**Risultati:** I livelli di syndecan-1 e osteopontina erano entrambi significativamente più alti nelle effusioni pleuriche maligne piuttosto che in quelle derivanti da condizioni benigne; ma nessuno dei due è stato in grado di discriminare i diversi gruppi di pazienti. Sia i livelli di syndecan-1 che i livelli sierici di osteopontina sono risultati significativamente predittivi di malattia maligna. Inoltre è stato osservato che pazienti con più bassi livelli di syndecan-1 solubile e osteopontina avevano mostrato una sopravvivenza media maggiore. Infine è stata individuata una correlazione positiva tra i livelli di syndecan-1 solubile nelle effusioni pleuriche e syndecan-1 legato sulla superficie di cellule tumorali.

**Discussione:** L'importanza della famiglia di proteoglicani syndecan coinvolge differenti aspetti del cancro: è implicato nell'angiogenesi, nell'invasione, nella differenziazione e nella proliferazione cellulare così come nella diagnosi e nella sopravvivenza del paziente. Syndecan-1 ha una maggiore espressione in linee cellulari epitelioidei rispetto alle sarcomatoidi. L'overespressione di syndecan-1 induce una morfologia epiteliale e inibisce la proliferazione in linee cellulari di mesotelioma indicando che syndecan-1 svolge un ruolo nella transizione epiteliale mesenchimale in questo tipo

di tumore.

In questo studio si è focalizzata l'attenzione sul ruolo di syndecan-1 solubile per la sua importanza prognostica e diagnostica in effusioni pleuriche e siero di pazienti con tumori maligni associati alla pleura.

I livelli di syndecan-1 solubile erano alti sia nelle effusioni pleuriche di carcinomi metastatici che in quelle di mesoteliomi maligni e hanno mostrato una migliore accuratezza diagnostica rispetto all'osteopontina. I livelli riscontrati nel siero correlano moderatamente con quelli misurati nelle effusioni; la mancanza di valore diagnostico delle misurazioni sieriche è da attribuire all'interferenza del metabolismo epatico e dell'eliminazione effettuata dai reni. Inoltre syndecan-1 solubile nelle effusioni pleuriche ha un forte valore prognostico per i pazienti con neoplasie pleuriche. Bassi livelli di syndecan-1 solubile sono predittivi di una prognosi più favorevole nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno (risultante in tempi medi di sopravvivenza maggiori); questo trend è stato riscontrato anche nei gruppi di tumori metastatici. Esistono diverse possibili spiegazioni del valore prognostico di syndecan-1. Nelle cellule maligne syndecan-1 partecipa alla regolazione di funzioni base quali proliferazione e migrazione cellulare, per questo motivo potrebbe quindi influenzare la progressione tumorale e la sopravvivenza del paziente. Inoltre bisogna considerare che il dominio extracellulare di syndecan-1 possiede siti di legame per l'eparan solfato e per le catene di condroitin solfato; le catene di eparan solfato costituiscono i siti di legame di diversi fattori di crescita e chemochine per cui il clivaggio proteolitico del dominio extracellulare è fondamentale nella regolazione di differenti pathways. In questo studio maggiori livelli di syndecan-1 solubile corrispondono a una maggiore espressione immunocitochimica:

sembrerebbe che la frazione solubile aumenti proporzionalmente all'aumentare dell'espressione di syndecan legato alle cellule. Potrebbe trattarsi di un concomitante aumento di attività proteolitica e rilascio del dominio extracellulare nelle stesse cellule. Diversi studi suggeriscono che elevati livelli di syndecan-1 solubile prima di effettuare una terapia sono predittivi di una peggior prognosi e alterano l'effetto della chemioterapia. Inoltre, bassi livelli di syndecan-1 solubile possono predire la sensibilità alla chemioterapia per il cancro della laringe mentre alti livelli post-trattamento sono indicativi di ricaduta. In questo studio è stato riscontrato il possibile ruolo diagnostico e prognostico di syndecan-1 solubile nelle effusioni pleuriche; l'utilizzo di questo marcatore potrebbe essere utile nella valutazione delle effusioni ma al fine di incrementare il potere discriminatorio di questo marcatore sono necessari ulteriori studi in combinazione con altri biomarcatori. Sarà interessante studiare ulteriormente i meccanismi antistanti il rilascio di syndecan-1, i possibili effetti predittivi e gli effetti sulla transizione epiteliale-mesenchimale.

**Conclusioni:** *Syndecan-1 solubile è un promettente candidato come biomarcatore per la diagnosi citologica e la prognosi da effusioni pleuriche maligne.*

**Parole chiave:** Syndecan-1, effusioni pleuriche, mesotelioma maligno, carcinoma metastatico.

**Riferimento Bibliografico:** Biomed Research International 2014;2014:419853  
Mundt F. et al. doi: 10.1155/2014/419853 Epub 2014 Jul 24.

***EF24 e RAD001 potenziano l'effetto antitumorale di agenti a base di platino nelle cellule di mesotelioma pleurico maligno umano (Msto-211H) e proteggono le cellule mesoteliali non maligne (Met-5A).***

A cura della Dott.ssa ***Elisa Paolicchi***

**Razionale e obiettivi:** La neoplasia più diffusa della pleura è il mesotelioma pleurico maligno (MPM) con bassa sopravvivenza mediana di circa 1 anno. A causa del fatto che le terapie singole (chirurgia, radioterapia, e chemioterapia) non hanno alcun impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con MPM, la terapia multimodale è preferita per il trattamento di pazienti affetti da MPM. Elevati livelli di espressione di mTOR nelle linee cellulari e tumori di MPM, suggeriscono che l'inibizione di mTOR potrebbe essere uno degli approcci promettenti per lo sviluppo di nuove strategie contro il MPM. Inoltre, mTOR è uno dei regolatori dell'induzione dell'autofagia e la sua inibizione con RAD001 (everolimus) può anche causare l'induzione di morte cellulare autofagica. Il pretrattamento con RAD001 ha anche dimostrato di sensibilizzare le cellule tumorali ad agenti chimici a base di platino in vitro. Inoltre è stato precedentemente dimostrato che la curcumina può inibire la crescita cellulare, la proliferazione, l'angiogenesi e le metastasi. A causa della soppressione della via molecolare di mTOR, anche la curcumina potrebbe essere una nuova classe di inibitori di mTOR. Il Difenile difluorochetone (EF24) è uno dei nuovi analoghi sintetici della curcumina. Gli effetti della EF24 sulle cellule di mesotelioma non è stato studiato finora, per questo lo studio ha l'obiettivo di investigare questa associazione.

**Disegno dello studio :** Il pretrattamento con RAD001 e EF24 da soli o in combinazione con cisplatino e/o oxaliplatino è stato effettuato in entrambe le linee cellulari di MPM (Msto-211H) e mesoteliali non maligne (Met-5A). Gli effetti degli agenti sulle cellule Msto-211H e Met-5A sono stati valutati in termini di vitalità cellulare, citotossicità, quantificazione di frammentazione del DNA apoptotico e i livelli della caspasi 3. Inoltre, è stata determinata la quantità di RNA messaggero (mRNA) per l'analisi di apoptosi dei geni CASP9, BCL2L1 e BCL2.

**End point:** Valutare i possibili effetti dei trattamenti con RAD001, EF24, cisplatino e oxaliplatino su entrambe le linee cellulari di MPM (Msto-211H) e quelle non maligne (Met-5A).

**Risultati:** Risultati hanno dimostrato che entrambi i trattamenti con EF24 e RAD001 da soli hanno diminuito specificatamente soltanto la vitalità cellulare delle Msto-211H, al contrario il cisplatino e l'oxaliplatino hanno

colpito entrambe le linee cellulari. Il pretrattamento con EF24 o RAD001 seguito da cisplatino ha aumentato gli effetti dell'applicazione di cisplatino da solo. Il pretrattamento di EF24 e RAD001 ha diminuito il tasso di frammentazione del DNA rispetto al trattamento con cisplatino da solo nelle cellule Met-5A. Trattamenti sequenziali hanno determinato un significativo incremento dell'espressione dell'mRNA CASP9 nelle cellule Msto-211H, ma non nelle cellule Met-5A.

**Discussione:** In questo studio, è stato dimostrato che l'inibizione della via molecolare mTOR grazie a RAD001 ha prodotto una significativa risposta antiproliferativa nelle cellule Msto-211H piuttosto che in quelle non maligne (Met-5A). Diversi studi hanno dimostrato l'importanza fondamentale della via molecolare PI3K/Akt/mTOR nelle cellule di MPM, e l'inibizione di mTOR ha dimostrato effetti sinergici con chemioterapici. Ad esempio, l'iperattivazione della via PI3K/Akt/mTOR, in particolare la sovraespressione di mTOR, ha contribuito all'acquisizione della resistenza all'apoptosi in sferoidi di MPM. Inoltre è stata identificata un'elevata espressione di mTOR nelle cellule primarie umane di 15 pazienti con MPM coltivate in cultura come sferoidi. In queste cellule, la rapamicina diminuiva la resistenza alla gemcitabina e stimolava la morte cellulare per apoptosi. In accordo con questi risultati precedenti, questi risultati hanno anche mostrato che la somministrazione sequenziale di RAD001 con cisplatino e oxaliplatino ha aumentato l'effetto antiproliferativo di cisplatino e di oxaliplatino ottenuto dal test MTT e LDH. Mentre il pretrattamento con RAD001 prima del cisplatino ha aumentato la risposta citotossica nelle cellule Msto-211H, le cellule non maligne Met-5A sono state invece protette dal danneggiamento degli effetti di cisplatino e di oxaliplatino grazie a questo trattamento sequenziale. Fondamentalmente, l'effetto protettivo può risultare dalle differenze tra Msto-211H e Met-5<sup>o</sup> in materia di attività metabolica, tasso di crescita, tasso di sintesi del DNA ed eventuali altri meccanismi sconosciuti. Ulteriori analisi sono necessarie per scoprire questa caratteristica. Per quanto riguarda gli effetti antitumorali dell'analogo della curcumina EF24 ci sono solo due studi sul MPM che dimostrano che, sebbene il trattamento con la curcumina da sola diminuiva la crescita cellulare di MPM in entrambi i modi dose- e tempo- dipendenti, il pretrattamento con la curcumina seguito dal cisplatino elevava in modo schiacciante l'attività del cisplatino.

Inoltre, la somministrazione di curcumina per via orale inibiva anche la crescita delle cellule di tumori xenograft di MPM in vivo. In un altro studio, è stato dimostrato che la curcumina induceva la morte cellulare autofagica anziché l'apoptosi nella linea cellulare (ACC-MESO-1) di MPM. Questi risultati hanno anche mostrato che la somministrazione sequenziale di EF24 con cisplatino ha aumentato l'effetto antiproliferativo del cisplatino. Mentre il trattamento di EF24 seguito da cisplatino e oxaliplatino ha aumen-



tato il rilascio di LDH sulle cellule Msto-211H, le cellule non maligne (Met-5A) sono state in parte tenute al sicuro dai danneggiamenti del cisplatino e oxaliplatino. Fondamentalmente, l'effetto protettivo anche in questo caso può essere dovuto dalle differenze tra Msto-211H e Met-5A in materia di attività metabolica, crescita cellulare, tasso di sintesi del DNA, e qualsiasi altro meccanismo sconosciuto. Questi risultati hanno mostrato anche un aumento significativo dei livelli liberi della caspasi 3 e 9 e della frammentazione del DNA dopo il trattamento sequenziale di EF24 e oxaliplatino nelle cellule Msto-211H.

**Conclusione:** In conclusione, questi risultati preliminari hanno dimostrato che il pretrattamento con EF24 o RAD001 ha migliorato l'effetto dei farmaci a base di platino, ha diminuito l'effetto citotossico di questi agenti sulle cellule mesoteliali non maligne, e ha anche aumentato la risposta alla morte cellulare delle cellule di MPM. Ulteriori analisi che utilizzano modelli animali sono necessari per confermare questi risultati in vivo.

**Parole chiave:** Mesotelioma pleurico maligno, EF24, everolimus, cisplatino, oxaliplatino

**Riferimento Bibliografico:** Onen H et al Hum Exp Toxicol. 2014 Jul 15. pii: 0960327114542965.

## **"Confronto tra Fibulina-3 e Mesotelina come marcatori nel mesotelioma maligno"**

A cura della Dott.ssa **Ombretta Melaiu**

**Razionale e obiettivi:** Strumenti diagnostici più affidabili sono necessari per la diagnosi del mesotelioma pleurico (MP). Infatti ad oggi il MP è caratterizzato da una diagnosi tardiva che richiede ripetute biopsie, che si aggiungono al disagio del paziente, nonché a numerose spese a carico del sistema sanitario. I pazienti con MP generalmente si presentano con un versamento pleurico, sintomatologia troppo generica per consentire una diagnosi tempestiva. Per queste ragioni, un marcatore tumorale sensibile e specifico per MP sarebbe di grande aiuto, andando ad indicare la necessità di effettuare biopsie pleuriche in una fase precoce e conseguenzialmente fornendo la possibilità di offrire un trattamento per i pazienti in un momento precedente, quando cioè i tumori sono più piccoli, localizzati e più accessibili. Nessun marcatore plasmatico è entrato a far parte della routine diagnostica per il mesotelioma. Tra i marcatori proposti, la mesotelina mostra una specificità del 95% ed una sensibilità del 84% nel caso di MP in stadio avanzato, ma tali parametri si riducono al momento della diagnosi. Recentemente, la fibulina-3 è stata segnalata come un nuovo biomarcatore molto promettente per MP. La fibulina-3 è una glicoproteina trovata altamente espressa nel glioma, neoplasia in cui sembra promuovere la crescita del tumore e l'invasione. I livelli plasmatici di fibulina-3 mostravano una sensibilità di oltre il 96% ed una specificità del 95% nei casi di MP; nei versamenti pleurici la fibulina-3 aveva una sensibilità del 84% e una specificità del 93%. Gli autori hanno confrontato direttamente l'accuratezza diagnostica e prognostica per MP di entrambi i marcatori, individualmente e insieme, negli stessi campioni prelevati al momento della diagnosi.

**Disegno dello studio:** I livelli di mesotelina e fibulina-3 solubili sono stati determinati mediante ELISA nel plasma e nel fluido pleurico di 153 pazienti con versamento pleurico. Di questi 82 erano affetti da MP, 36 da effusioni pleuriche maligne non MP e 35 da effusioni benigne. Le concentrazioni dei marcatori sono state poi determinate nel plasma di ulteriori 49 casi con malattia benigne amianto correlate.

**End point:** Determinare e confrontare l'utilità di fibulina-3 e mesotelina, come marcatori diagnostici di mesotelioma, singolarmente o in combinazione.

**Risultati:** I livelli plasmatici della fibulina-3 sono risultati significativamente più alti nei pazienti con MP rispetto a quelli con altre neoplasie e



malattie benigne. Nello stesso set di pazienti sono stati misurati anche i livelli plasmatici della mesotelina con risultati simili a quelli ottenuti per la fibulina. Una correlazione significativa è stata trovata tra i livelli di fibulina-3 e quelli di mesotelina nei pazienti con MP ma non nei controlli. L'area sotto la curva (AUC) plasmatica della mesotelina è risultata significativamente superiore a quella della fibulina-3. Utilizzando un modello di regressione logistica, sono state combinate le capacità diagnostiche di fibulina-3 e mesotelina generando una curva ROC con una AUC di 0.822, che non offrono però alcun vantaggio diagnostico rispetto all'utilizzo della mesotelina da sola. Per quanto riguarda la misurazione dei marcatori in esame nelle effusioni pleuriche, la fibulina-3 non ha mostrato differenze tra gruppi diagnostici. In una serie di campioni di effusioni benigne per i quali erano disponibili i livelli di lattato deidrogenasi, è stata riscontrata una correlazione significativa tra questi ultimi e quelli di fibulina-3. È stato visto che pazienti con MP di tipo sarcomatoide o bifasico hanno livelli di fibulina molto più alti rispetto ai pazienti con MP di tipo epitelioide. Non è stata riscontrata invece nessuna differenza dei livelli di fibulina tra pazienti con MP a differenti stadi.

A differenza della fibulina, la mesotelina ha mostrato livelli più alti nelle effusioni pleuriche dei pazienti con MP rispetto ai controlli ed una AUC per distinguere pazienti con MP rispetto agli altri, significativamente più alta di quella della fibulina. Inoltre, se i livelli plasmatici e delle effusioni pleuriche di fibulina-3 non hanno mostrato alcuna correlazione, quelli della mesotelina correlano in modo significativo in tutti i pazienti.

Per 78 dei pazienti con MP erano disponibili i dati clinici per cui è stato possibile effettuare una analisi di sopravvivenza. Di questi, 4 sono stati sottoposti a resezione chirurgica del tumore, 37 sono stati sottoposti a trattamento chemio-terapico a base di pemetrexed e cisplatino, 37 hanno ricevuto solo terapia di supporto. Alla fine del periodo di osservazione, 72 pazienti erano morti e 10 pazienti rimasti vivi. La sopravvivenza mediana dei pazienti deceduti dopo la diagnosi era di 8.9 mesi. I pazienti sopravvissuti alla fine dello studio erano stati seguiti per una durata mediana di 20.5 mesi. È stata osservata una relazione lineare negativa tra la sopravvivenza e i livelli di fibulina-3 nelle effusioni pleuriche. L'età avanzata, l'istologia di tipo bifasico o sarcomatoide, l'emoglobina alta, l'alta conta piastrinica, e l'assenza di trattamento attivo sono risultati fattori prognostici predittivi negativi. Né la fibulina-3 plasmatica né la mesotelina plasmatica e delle effusioni pleuriche sono predittori prognostici significativi in una analisi univariata. La fibulina-3 nelle effusioni pleuriche rimane significativa con analisi multivariata. Tuttavia i dati clinici mancanti comportato l'esclusione di quasi il 16% dei casi. L'analisi multivariata includendo solo le variabili con set di dati completi hanno dimostrato che i livelli di fibulina-3 nelle effusioni pleuriche, l'età e l'istologia sono significativi predittori prognostici. I pazienti con MP aventi bassi livelli di fibu-

lina-3 nelle effusioni pleuriche sono sopravvissuti significativamente più a lungo rispetto a quelli con alti livelli.

**Discussione:** Recentemente, la glicoproteina fibulina-3 era stata suggerita come potenziale bio-marcatore di MP per la sua impressionante accuratezza diagnostica. Tuttavia, il presente studio mostra che nonostante i livelli elevati della fibulina-3 nei pazienti con MP, non è comunque superiore alla più ampiamente studiata mesotelina come biomarcatore per MP sia nel plasma che nelle effusioni pleuriche. Gli autori hanno riscontrato una discrepanza tra uno studio condotto in USA, in cui la sensibilità della fibulina era del 97%, ed uno condotto in Canada in cui era del 40%. Nel presente studio, condotto in Australia, la sensibilità rilevata per la fibulina è stata del 22%, forse perché misurata in pazienti entro un mese dalla diagnosi e prima di ogni tipo di trattamento. Di contro, la sensibilità della mesotelina era del 56%.

Non è stato ottenuto nessun miglioramento nella precisione diagnostica rispetto alla mesotelina utilizzata da sola quando i due marcatori sono stati combinati. Nonostante le differenze di sensibilità rilevate per la fibulina-3 in studi differenti, tutti i lavori sono stati concordi nel fatto che i livelli plasmatici di fibulina sono molto più elevati rispetto a quelli riscontrati in altre neoplasie.

Il fatto che elevati livelli di fibulina siano da considerarsi fattori prognostici negativi è probabilmente imputabile alle elevate concentrazioni di fibulina-3 nei tumori di tipo bifasico e sarcomatoide che generalmente hanno una prognosi peggiore rispetto agli MP epitelioidi. La fibulina-3 può quindi essere utile come biomarcatore per questi sottotipi di MP una volta che la diagnosi è stata effettuata.

**Conclusioni:** In conclusione, questo studio ha confermato che la fibulina-3 aumenta nel plasma di pazienti con MP, ma presenta una sensibilità diagnostica inferiore rispetto a quanto riportato in passato ed inferiore rispetto a quella della mesotelina sia nel plasma che nelle effusioni pleuriche. Pertanto, la mesotelina rimane il più utile biomarcatore per la diagnosi di MP. I livelli di fibulina-3 nelle effusioni pleuriche sono risultati un fattore prognostico per MP ed ulteriori indagini sono consigliate in questa direzione. La comprensione del ruolo biologico della fibulina-3 nel MP potrebbe portare a nuove intuizioni per il trattamento di tale tumore.

**Parole chiave:** mesotelina, fibulina-3, mesotelioma pleurico.

**Riferimento Bibliografico:** Creaney J, et al., Thorax. 2014 Jul 18. pii: thoraxjnl-2014-205205. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205205.

## NEWSLETTER GRUPPO ITALIANO MESOTELIOMA (GIMe)

<http://www.gime.it/>

<https://www.facebook.com/pages/GIME-Mesotelioma-Luciano-Mutti/457987864331790?ref=nf>

**Direttore:** Prof. Luciano Mutti (Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica, Vercelli/ Ospedale di Borgosesia)

**Coordinatrici:** Dott.ssa Ombretta Melaiu (Università di Pisa)  
Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa)

**Web editor:** Lillo Mendola

### Hanno contribuito a questo numero:

Dott.ssa Ombretta Melaiu (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Barone (Università di Pisa)

Supervisione Prof. Luciano Mutti (Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica, Vercelli/ Ospedale di Borgosesia)

Contatti: [luciano.mutti@hotmail.it](mailto:luciano.mutti@hotmail.it),  
[ombretta.melaiu@for.unipi.it](mailto:ombretta.melaiu@for.unipi.it)  
[elisa.paolicchi@for.unipi.it](mailto:elisa.paolicchi@for.unipi.it)

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

Gli autori e redattori della newsletter del Gruppo Italiano Mesotelioma sono Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.gime.it/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti del GIMe, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. Il gruppo italiano mesotelioma, i suoi Soci od altre parti ad esso connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

***Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "GIMe" senza precedente autorizzazione scritta del Gruppo Italiano Mesotelioma.***

***Sostieni il Gruppo Italiano Mesotelioma (GIMe)!***

***Il GIMe è un'associazione senza scopo di lucro, sostienilo con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.***