

Epidemiologia e prevenzione

* UO Epidemiologia Clinica e Descrittiva,
CSPO - Firenze
* * UO Prevenzione Secondaria Screening -
CRR, CSPO - Firenze

RECENSIONE A CURA DI M. ZAPPA*, P. MANTELLINI**

Smith-Bindman R, Chu PW,
Miglioretti DL, et al

COMPARISON OF SCREENING MAMMOGRAPHY
IN THE UNITED STATES AND THE UNITED KINGDOM
JAMA 2003 Oct 22; 290(16): 2129-37

L'articolo riporta un complesso e lungo lavoro che ha cercato di comparare le performance del Programma di screening nazionale inglese e di due sistemi di diagnosi precoce attivi negli Stati Uniti, il Breast Cancer Surveillance Consortium (Bcsc) e il Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (Nbccedp). Questo confronto è interessante anche a livello italiano perché i diversi sistemi di diagnosi precoce per il tumore della mammella degli Stati Uniti e del programma di screening inglese rappresentano dei punti di riferimento anche per il nostro paese e dunque comprendere i limiti e le potenzialità d'ogni sistema di diagnosi precoce è utile a tutti.

Ricordiamo le caratteristiche dei vari sistemi presi in esame dall'articolo. Il programma di screening del Regno Unito - National Health Service Breast Screening Program (Nhsbsp) - invitava le donne comprese nella fascia d'età 50-64 anni ogni 3 anni (recentemente l'invito è stato esteso ai 69 anni). Il programma è organizzato su 95 unità di screening. Esistono specifiche linee guida per ogni fase del programma e ogni fase è costantemente monitorata.

I dati sono raccolti localmente e analizzati sia localmente sia central-

mente. Nel presente studio il programma ha fornito 3.939.329 mammografie con 20.669 cancri individuati.

Il Breast Cancer Surveillance Consortium (Bcsc) è un consorzio di 202 strutture di mammografie degli Stati Uniti in cui le donne accedono o come *self referred* o inviate dal medico di base. L'intervallo medio fra gli esami è stato di 18 mesi. Complessivamente questo consorzio ha fornito 978.591 mammografie con 4232 cancri individuati

Non esistono specifiche linee guida (a parte quelle valide per tutti i radiologi americani). Non riporterò, per semplicità di resoconto, i dati del terzo programma statunitense, il National Breast Cancer Early Detection Program che rappresenta un programma di screening cervicale e mammografico offerto dal Center for Disease Control alle donne non coperte da assicurazione sanitaria. Tale programma è molto simile, anche nei risultati, al Bcsc. In ogni modo come si può notare sono tutti programmi di ampie dimensioni, il che rappresenta un elemento importante non solo per la rappresentatività della casistica raccolta ma anche per la stabilità statistica dei risultati.

Per rendere possibile il confronto sono stati considerati i dati che vanno dal 1996 a 1999 (4 anni), in donne con età superiore ai 50 anni. I diversi sistemi organizzativi sono stati considerati su molti indicatori ma in particolare sul tasso di richiamo, il tasso di biopsie

chirurgiche, il tasso di tumori identificati e il rapporto fra tumori benigni e tumori maligni. Tutti gli indicatori sono stati stratificati per età e round (primo vs. successivo). Riporterò in sintesi alcuni risultati riguardanti il primo round (che è quello più confrontabile) visto il diverso intervallo fra gli esami nei due programmi. In ogni modo la tendenza si conferma anche nei round successivi.

Il tasso di richiamo è stato nettamente superiore nel programma americano (rispettivamente 13,1% nel Bcsc e del 7,4% nel programma inglese). Questa differenza si concentra negli approfondimenti non invasivi (visita clinica, ecografia) che sono del 10,7% nel Bcsc mentre nel programma inglese sono inferiori al 5% (4,6%). In sostanza simili sono le percentuali fra i due programmi degli approfondimenti invasivi (intorno al 3%).

Il tasso di tumori invasivi trovati è stato leggermente superiore nel programma inglese (8,4‰, contro il 7,2‰ del Bcsc) a fronte di un numero di biopsie chirurgiche superiore del programma americano (1,15%) rispetto allo 0,72% del programma inglese.

Simulando gli effetti delle due diverse politiche di diagnosi precoce si può vedere come, in 10 anni, la donna americana abbia una probabilità di essere richiamata per accertamenti del 44% contro il 15% della donna inglese e che la probabilità di avere almeno una biopsia chirurgica sia del 7,5% nel Bcsc contro il 4,6% del programma in-

glese. Queste differenze così marcate danno luogo a un livello di identificazione di tumori invasivi simile.

Le conclusioni tratte dagli autori (americani e inglesi) sono assolutamente chiare: «*il tasso di richiamo e le biopsie chirurgiche negative sono circa il doppio nel setting Usa rispetto a quello inglese...*» e che «*sforzi devono essere intrapresi dai programmi americani per ridurre il tasso di richiamo senza ridurre il tasso di identificazione dei tumori invasivi*».

Questo articolo mi sembra importante innanzitutto perché sfata alcuni (pre)giudizi assai diffusi nel mondo senologico; cioè il fatto che i programmi di screening (così come si definiscono in Europa) siano interventi sanitari di bassa qualità che puntano soltanto all'estesa copertura nella popolazione (e dunque a una maggiore equità) a scapito della qualità del trattamento. I dati riportati nel presente articolo sembrano indicare l'opposto: in termini epidemiologici si può affermare che il programma di screening inglese ottiene lo stesso livello di sensibilità del sistema organizzativo americano con una specificità molto migliore. Una specificità migliore significa non soltanto un miglior utilizzo delle risorse, ma soprattutto un beneficio per la donna che aderisce all'invito; infatti quella donna avrà una minore probabilità di sottoporsi ad esami inutili e, in parte mutilanti con il carico di ansie che ne deriva.

Ovviamente questo confronto va interpretato con qualche cautela essendo le popolazioni che si sottopongono ai due programmi forse differenti. Ma, pur tenendo conto di ciò, rimane importante capire le ragioni di questa differenza di performance dal momento che è improbabile che a livello di formazione o di organizzazione generale il sistema sanitario inglese sia superiore a quello americano. Personalmente credo che la differenza sia stata determinata dall'implementazione di specifiche linee guida e da un sistema di monitoraggio diffuso su ogni singola fase. Questo ha permesso al programma inglese, dopo i primi in-

certi passi, di capire i propri errori e di migliorare la qualità delle proprie prestazioni. Sarebbe importante che la necessità di un monitoraggio confrontabile fosse assunta da tutto il mondo senologico (anche quello che non lavora all'interno di programmi organizzati di screening) e che si andasse alla costruzione di un panel di indicatori (con i relativi standard) anche per le unità di senologia clinica.

Michels KB, Ekblom A

CALORIC RESTRICTION
AND INCIDENCE OF BREAST CANCER
JAMA 2004; 291:1226-1230

La riduzione dell'apporto calorico sembra avere un ruolo protettivo verso la cancerogenesi mammaria nei modelli animali sperimentali: una recente matanalisi ha evidenziato una riduzione di tumore mammario pari al 55% nel gruppo sottoposto a restrizione energetica rispetto a quello di controllo. La riduzione dell'apporto calorico è associata alla diminuzione dei livelli di alcuni fattori di crescita, a una diversa responsabilità cellulare agli estrogeni, all'alterazione della espressione di oncogeni e di geni soppressori. La restrizione calorica sembra inoltre essere cruciale nelle prime fasi di vita nel modello sperimentale.

Nell'uomo studi sulla restrizione calorica e l'insorgenza di patologia neoplastica sono di difficile attuazione: uno dei marker di ridotto apporto ener-

getico nell'uomo è l'anoressia nervosa che generalmente si manifesta durante l'adolescenza o nei giovani adulti.

L'obiettivo di questo studio svedese è stato quello di analizzare retrospettivamente una coorte di donne affette da anoressia nervosa severa e valutarne l'incidenza di cancro mammario. Sono state considerate eleggibili donne con un primo intervento di ospedalizzazione per anoressia verificatosi in età inferiore ai 40 anni in un periodo di tempo compreso tra il 1965 e il 1998. La presenza di tumori primari incidenti è stata ottenuta dall'incrocio della coorte con il Registro Tumori Svedese attivo dal 1958 e aggiornato a tutto il 2000 e la cui completezza è valutata superiore al 95%. Il tasso di incidenza standardizzato e i relativi limiti di confidenza sono stati valutati assumendo che i valori osservati seguissero una distribuzione di Poisson, mentre i valori attesi sono stati calcolati facendo riferimento ai tassi specifici della popolazione svedese comparabile per età e coorte di nascita.

Il 73% delle donne della coorte sono state ricoverate in età inferiore ai 20 anni e con una maggiore concentrazione dei ricoveri dopo il 1975. Delle 7303 donne 31 sono state escluse in quanto affette da patologia tumorale precedente al ricovero per anoressia. I cancri mammari osservati sono risultati inferiori ai valori attesi, con una diminuzione significativa dell'incidenza pari al 53%; data la struttura di questa coorte la maggior parte delle neoplasie os-

servate è verosimilmente insorta in fase premenopausale, mentre non sono ovviamente disponibili dati relativi alla insorgenza di cancro mammario in fasi più avanzate della vita. Molteplici possibili meccanismi possono essere alla base di questi risultati. Il digiuno prolungato in età adolescenziale potrebbe infatti interferire con la crescita e lo sviluppo cellulare della ghiandola mammaria nonché con ridotti livelli di estrogeni così come con bassi livelli tissutali e plasmatici di *insulin-growth factor* (IGF-I). La riduzione del numero di cicli ovulatori nei soggetti con amenorrea potrebbe inoltre indurre un effetto protettivo nei confronti della neoplasia. È possibile che anche l'attività sportiva intensa, cui generalmente si sottopone questo tipo di pazienti, incida favorevolmente, anche se dati epidemiologici non conclusivi sembrano addebitare un ruolo protettivo prevalente sull'insorgenza di cancro in età post-menopausale.

È comunque necessario tenere presente che le donne affette da anoressia nervosa possono differire dalla popolazione generale non solo per l'apporto calorico totale, ma anche per altri determinanti di non sempre agevole rilevazione. Ad esempio le donne affette da anoressia nervosa si caratterizzano, rispetto alla popolazione generale, per una maggior tendenza a non avere gravidanze e comunque ad averne in fasi più avanzate dell'età adulta. In questa coorte una o più gravidanze sono state segnalate solo nel 27% delle donne anche se è verosimile che molte di esse siano ancora in età fertile. È stato quindi valutato l'effetto modificatore della parità con una riduzione dell'incidenza di tumore mammario del 76% nelle donne che avevano avuto gravidanze, mentre tale diminuzione si attenua nelle nullipare. È verosimile che, in analogia a quanto si rileva nelle donne dei paesi in via di sviluppo generalmente sottoalimentate e con tassi di parità elevati, la restrizione energetica determini un ridotto sviluppo della ghiandola mammaria e che la successiva gravidanza, attraverso la differenziazione cellulare, contribui-

sca a potenziarne l'effetto protettivo.

Nonostante i limiti legati alla tipologia e alla consistenza numerica della coorte e la mancata rilevazione di fattori di confondimento come ad esempio la familiarità, questo studio rafforza l'ipotesi che il ridotto apporto calorico possa svolgere un ruolo nella eziologia del cancro mammario. Saranno necessari studi di ricerca di base atti a chiarire i meccanismi patogenetici sottostanti.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, Federico M, De Lisi V, Bucchi L, Ferretti S, Paci E, Segnan N, Tumino R; SCREENREG Working Group

THE IMPACT OF ORGANISED SCREENING PROGRAMMES ON THE STAGE-SPECIFIC INCIDENCE OF BREAST CANCER IN SOME ITALIAN AREAS
Eur J Cancer 2003 Aug; 39(12): 1776-82

Sasieni P

EVALUATION OF THE UK BREAST SCREENING PROGRAMMES
Ann Oncol 2003 Aug; 14(8): 1206-8

Verbeek AL, Broeders MJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening; National Expert and Training Centre for Breast Cancer Screening

EVALUATION OF THE NETHERLANDS BREAST CANCER SCREENING PROGRAMME
Ann Oncol 2003 Aug; 14(8): 1203-58

Duffy SW, Tabar L, Vitak B, et al

THE SWEDISH TWO-COUNTY TRIAL OF MAMMOGRAPHIC SCREENING: CLUSTER RANDOMISATION AND END POINT EVALUATION
Ann Oncol 2003 Aug; 14(8): 1196-8

Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, Coleman MP, Grosclaude P, Martinez C, Bell J, Youngson J, Berrino F; EURO-CARE Working Group

STAGE AT DIAGNOSIS IS A KEY EXPLANATION OF DIFFERENCES IN BREAST CANCER SURVIVAL ACROSS EUROPE
Int J Cancer 2003 Sep 1; 106(3): 416-22

Dirx MJM, Zeegers MPA, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA

ENERGY RESTRICTION AND THE RISK OF

SPONTANEOUS MAMMARY TUMORS IN MICE: A META-ANALYSIS
Int J Cancer 2003; 106:766-770

Mellemkjær L, Emborg C, Gridley G, et al

ANOREXIA NERVOSA AND CANCER RISK
Cancer Causes Control 2001; 12:173-177

Patel AV, Calle EE, Bernstein L, Wu AH, Thun MJ

RECREATIONAL PHYSICAL ACTIVITY AND RISK OF POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER IN A LARGE COHORT OF US WOMEN
Cancer Causes Control 2003; 14:519-529

Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al

WEIGHT CHANGE AND RISK OF POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER (UNITED STATES)
Cancer Causes Control 2000; 11:533-542

Coates RJ, Uhler RJ, Hall HI, et al

RISK OF BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN IN RELATION TO BODY SIZE AND WEIGHT GAIN IN ADOLESCENCE AND EARLY ADULTHOOD
Br J Cancer 1999; 81:167-174

Genetica

RECENSIONE A CURA DI M.L. BRANDI*

**Rylander-Rudqvist T, Wedren S,
Granath F, et al**

CYTOCHROME P450 1B1 GENE POLYMORPHISMS
AND POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER RISK
Carcinogenesis 2003 Sep; 24(9): 1533-9

Nel lavoro di J. G. Liehr (*Endocr. Rev.* 2000, 21, 40–54) è stato postulato un doppio ruolo degli estrogeni nella patogenesi del tumore al seno. Queste molecole e i loro metaboliti agirebbero sia come induttori sia come promotori di tale tumore. Per verificare tale ipotesi, nel presente lavoro sono stati analizzati alcuni polimorfismi presenti nel citocromo P450 1B1 (CYP1B1), enzima che metabolizza l'estradiolo in 4-OH estradiolo. Svariati lavori dimostrano come il metabolita risultante da questa reazione possa indurre tumori in modelli animali. Inoltre, CYP1B1 regola l'omeostasi degli estrogeni e agisce come bioattivatore di diversi composti procarcinogeni. Il gene codificante questo enzima è polimorfico e presenta 23 alleli diversi (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>), alcuni dei quali sono rari e presentano mutazioni deleterie associate al glaucoma. Gli autori di questo lavoro hanno genotipizzato 1521 pazienti e 1498 controlli per 4 polimorfismi a una singola base (Snp), m1, m2, m3 ed m4, presenti su questo gene, ricostruendo poi i corrispettivi aplotipi. Le tecniche utilizzate nella genotipizzazione dei campioni sono: il *minisequencing* descritto nel lavoro di T. Pastinen et al (*Clin. Chem.* 1996, 42, 1391-1397) e la Dash

(*dynamic allele-specific hybridization*) dal lavoro di J. A. Prince et al (*Genome Res.* 2001, 11, 152-162). Le frequenze delle varianti sottoposte allo studio (CYP1B1*1, CYP1B1*2, CYP1B1*3 e CYP1B1*4) sono state stimate e confrontate con la popolazione di controllo ed è stato dimostrato che si trovano in equilibrio di Hardy-Weinberg. A differenza delle varianti alleliche di BRCA1, BRCA2 e TP53, per le quali è stato dimostrato un aumento del rischio di tumore al seno, le varianti alleliche degli enzimi della via metabolica degli estrogeni (come CYP1B1) hanno influenza soltanto in presenza di determinate condizioni di esposizione. Infatti, questo lavoro conferma come non esista una vera associazione fra genotipo CYP1B1 e rischio di tumore al seno, dimostrando quindi che le associazioni riscontrate in lavori precedenti sono dovute a bias causati da campionamenti troppo piccoli. Parallelamente, i dati dello studio sull'interazione gene-ambiente avrebbero evidenziato un aumento significativo del rischio di tumore al seno nei pazienti sottoposti a terapia ormonale a lungo termine che presentano 2 copie dell'allele CYP1B1*3 rispetto ai non portatori di tale genotipo. Una spiegazione biologica a tale fenomeno potrebbe essere che queste donne processino un attivatore degli estrogeni. Questa ipotesi viene confermata da studi su modelli di espressione in batteri dove è stata riscontrata una attività maggiore per l'enzima CYP1B1*3. Quindi, una maggiore atti-

vità enzimatica porta a un aumento di substrato, portando a un accumulo di metaboliti genotossici (il 4-OH estradiolo può essere ossidato a composti reattivi intermedi che causano depurazione *in vitro* e *in vivo*), i quali possono danneggiare il DNA e quindi indurre il tumore.

Infine, nel presente lavoro, non è stata riscontrata nessuna associazione fra genotipo CYP1B1 e rischio di tumore al seno in soggetti fumatori.

**Rylander-Rudqvist T, Wedren S,
Granath F, et al**

EXPRESSION PROFILE OF GENES ASSOCIATED WITH
ANTIMETASTATIC GENE: NM23-MEDIATED METASTASIS
INHIBITION IN BREAST CARCINOMA CELLS
Int J Cancer 2004 Mar 10; 109(1): 65-70

**White SL, Gharbi S, Bertani MF,
Chan HL, Waterfield MD, Timms JF**

CELLULAR RESPONSES TO ERBB-2 OVEREXPRESSION
IN HUMAN MAMMARY LUMINAL EPITHELIAL CELLS:
COMPARISON OF mRNA AND PROTEIN EXPRESSION
Br J Cancer 2004 Jan 12; 90(1): 173-81

L'applicazione di tecnologie come microarray e Per quantitativa hanno migliorato la sensibilità terapeutica di predizione del tumore al seno. Entrambi gli studi citati si sono affidati a tali tecnologie per meglio comprendere i meccanismi molecolari e cellulari alla base di questo tumore. Alterazioni genetiche multiple in oncogeni, geni soppressori di tumori, regolatori del ciclo cellulare e geni coinvolti nel proces-

so di riparazione del DNA sono implicati nel processo *multistep* della carcinogenesi mammaria. Il gene nm23 è un gene candidato soppressore delle metastasi tumorali. Studi dimostrano come una riduzione nell'espressione di questo gene sia associata a un potenziale incremento delle metastasi tumorali al seno. Il gene erbB2 si trova, invece, sovraespresso o amplificato in pazienti con tumore al seno, costituendo dunque un fattore prognostico e predittivo per tale tumore. ErbB2 è coinvolto nella regolazione della crescita e ha un ruolo fondamentale nelle fasi iniziali della proliferazione cellulare. Studi in vivo e in vitro dimostrano come erbB2 si trovi coinvolto anche nei processi delle metastasi tumorali. Infatti, dati recenti (Tommasi S et al. *Int J Mol Med*. 2003 Jul;12(1):131-4.) dimostrano l'esistenza di una associazione fra nm23 e la regolazione dell'espressione di erbB2, suggerendo che il ruolo invasivo di erbB2 sia dipendente dalla espressione di nm23.

ErbB2 si trova sovraespresso nel 25-30% dei tumori al seno, ed è associato a una cattiva prognosi e a un'alta probabilità di metastatizzazione. Tuttavia i meccanismi biologici di azione di questo gene sono ancora sconosciuti. Nonostante l'aumento del numero di lavori che usano l'espressione genica per chiarire i meccanismi molecolari dei tumori, raramente si trovano lavori di confronto fra mRNA ed espressione della proteina. Proprio in questo contesto, il lavoro di White SL, mette a confronto l'analisi proteica di erbB2 con i risultati di espressione ottenuti dai microarray, concludendo che nel caso di erbB2 esiste un'altissima correlazione fra trascrizione e traduzione.

Nel lavoro di Zhao, sono stati utilizzati microarray di cDNA per identificare nuovi geni e *pathway* funzionali in metastasi sporadiche di tumore al seno nm23 mediate. L'analisi ha rivelato la presenza di importanti alterazioni nei profili di espressione (*up- e downregulation*) di 2.158 geni su un totale di 18.889 fra cellule ad alta e bassa attività metastatica. I vari geni sono stati raggruppati in sei categorie funzionali per estra-

polare un'associazione fra geni espressi e funzione nel *pathway* delle metastasi di tumore al seno. Nella categoria "invasive e metastasi" troviamo conferma della sottoregolazione di erbB2, precedentemente descritta, quando nm23 è sovraespresso. In conclusione, il gene nm23 sembra essere il maggiore candidato per spiegare i meccanismi di azione di soppressione delle metastasi, sottoregolando geni coinvolti nella motilità e adesione cellulare e alcuni soppressori tumorali e delle metastasi. Futuri studi su questi 2.158 geni regolati in altre cellule tumorali e in metastasi potranno chiarire il meccanismo di azione di nm23.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Egan KM, Thompson PA, Titus-Ernstoff L, Moore JH, Ambrosone CB

MNSOD POLYMORPHISM AND BREAST CANCER IN A POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY
Cancer Lett 2003 Sep 10; 199(1): 27-33

Meyer P, Voigtländer T, Bartram CR, Klaes R

TWENTY-THREE NOVEL BRCA1 AND BRCA2 SEQUENCE ALTERATIONS IN BREAST AND/OR OVARIAN CANCER FAMILIES IN SOUTHERN GERMANY
Hum Mutat 2003 Sep; 22(3): 259

Mitrunen K, Hirvonen A

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF SPORADIC BREAST CANCER. THE ROLE OF POLYMORPHIC GENES INVOLVED IN OESTROGEN BIOSYNTHESIS AND METABOLISM
Mutat Res 2003 Sep; 544(1): 9-41

de Sanjose S, Leone M, Berez V, et al

PREVALENCE OF BRCA1 AND BRCA2 GERMLINE MUTATIONS IN YOUNG BREAST CANCER PATIENTS: A POPULATION-BASED STUDY
Int J Cancer 2003 Sep 10; 106(4): 588-93

Garcia V, Dominguez G, Garcia JM, et al

ALTERED EXPRESSION OF THE ZBRK1 GENE IN HUMAN BREAST CARCINOMAS
J Pathol. 2004 Feb; 202(2): 224-32

Shimizu D, Ishikawa T, Ichikawa Y, et al

CURRENT PROGRESS IN THE PREDICTION OF CHEMOSENSITIVITY FOR BREAST CANCER
Breast Cancer 2004; 11(1): 42-8

Seo MY, Rha SY, Yang SH et al

THE PATTERN OF GENE COPY NUMBER CHANGES IN BILATERAL BREAST CANCER SURVEYED BY cDNA MICROARRAY-BASED COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION
Int J Mol Med 2004 Jan; 13(1): 17-24

Recentemente è stato evidenziato un nuovo polimorfismo del gene VEGF che ridurrebbe il rischio di tumore alla mammella (Vicki Brower, *DDT* Vol. 8, n°23 December 2003, pag. 1054 www.drugdiscoverytoday.com)

* Divisione di Oncologia Sperimentale,
Istituto Nazionale Tumori - Milano

Immunologia

RECENSIONE A CURA DI S. MÈNARD*

Wolpoe ME, Lutz ER, Ercolini AM, et al
HER-2/NEU-SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODIES
COLLABORATE WITH HER-2/NEU-TARGETER
GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY-STIMULATING
FACTOR SECRETING WHOLE CELL VACCINATION
TO AUGMENT CD8+ T CELL EFFECTOR FUNCTION
AND TUMOR-FREE SURVIVAL IN HER-2/NEU-
TRANSGENIC MICE

J Immunol 2003 Aug 15; 171(4): 2161-9

Nel modello del topo transgenico per l'oncogene HER2, è stato dimostrato che la combinazione di immunoterapia passiva con anticorpi monoclonali e di vaccinazioni con cellule tumorali irradiate è più efficace nell'eradicare il tumore della mammella delle due modalità terapeutiche date separatamente. L'efficacia della terapia anticorpale è dipendente dalla presenza sia di cellule T CD4+ sia di cellule CD8+. Questi dati suggeriscono di abbinare una vaccinazione con cellule tumorali HER2-positivo al trattamento con trastuzumab, l'anticorpo monoclonale terapeutico per i tumori HER2-positivi.

**Bower JE, Ganz PA, Aziz N,
Fahey JL, Cole SW**

T-CELL HOMEOSTASIS IN BREAST CANCER SURVIVORS
WITH PERSISTENT FATIGUE

J Natl Cancer Inst 2003 Aug 6; 95(15): 1165-8

Ll 30% delle pazienti guarite dopo carcinoma della mammella soffre di fatica persistente. Questo studio dimostra in tali pazienti un in-

cremento di linfociti T che suggerisce la presenza di un processo infiammatorio cronico coinvolgente il compartimento T.

Dols A, Smith JW 2nd, Meijer SL, et al
VACCINATION OF WOMEN WITH METASTATIC BREAST
CANCER, USING A COSTIMULATORY GENE (CD80)-
MODIFIED, HLA-A2-MATCHED, ALLOGENEIC, BREAST
CANCER CELL LINE: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL
RESULTS

Hum Gene Ther 2003 Jul 20; 14(11): 1117-23

La linea tumorale di carcinoma della mammella MDA-MB231, HER2 iperesprimente e HLA-A2-positiva, manipolata geneticamente per esprimere la molecola co-attivatrice B7, è stata utilizzata per vaccinare pazienti con carcinomi della mammella al IV stadio. Una stabilizzazione prolungata della malattia è stata osservata in 4 delle 30 pazienti immunizzate. Nessuna regressione del tumore è stata registrata. Questo studio preliminare dimostra la fattibilità e la mancanza di tossicità di questo approccio immunoterapeutico, che andrebbe tuttavia ottimizzato per incrementare la frequenza di risposte.

Melani C, Chiodoni C, Forni G

MYELOID CELL EXPANSION ELICITED BY THE
PROGRESSION OF SPONTANEOUS MAMMARY
CARCINOMAS IN C-ERBB-2 TRANSGENIC BALB/C
MICE SUPPRESSES IMMUNE REACTIVITY *Hum Gene
Blood* 2003 Sep 15; 102(6): 2138-45

Topi transgenici per il gene HER-2 che sviluppano carcinoma della mammella sono incapaci di una risposta antitumorale mediata da cellule T.

Questi topi mostrano un incremento nel sangue periferico di cellule mieloidi immature, correlato alla dimensione del tumore. Queste cellule mieloidi svolgono un'attività soppressiva delle cellule T, che perdono la capacità di rispondere ad antigeni alloge-nici. Queste cellule mieloidi sono indotte dal VEGF prodotto dal tumore. Questi dati mostrano che l'immunosoppressione antitumorale è secondaria a un'alterazione dell'ematopoiesi dell'ospite condizionata da fattori rilasciati dal tumore.

**Santen RJ, Song RX, Zhang Z, Yue W,
Kumar R**

ADAPTIVE HYPERSENSITIVITY TO ESTROGEN:
MECHANISM FOR SEQUENTIAL RESPONSES TO
HORMONAL THERAPY IN BREAST CANCER

Clin Cancer Res 2004 Jan 1; 10: 3375-455

È stato osservato che alcuni carcinomi della mammella, resistenti a un primo trattamento con terapia ormonale, possono diventare successivamente sensibili allo stesso trattamento.

Per spiegare questa osservazione, gli autori ipotizzano l'insorgenza di una ipersensibilità all'estradiolo come conseguenza del primo trattamento. In accordo, viene dimostrato che in cellule deprivate d'estradiolo per lungo tempo il recettore ER-alfa è in grado di promuovere il classico *pathway* attivato dai fattori di crescita che comprende sia la MAP kinase sia AKT. Questo lavoro suggerisce che inibitori di questi *pathway* potrebbero impedire lo sviluppo di ipersensibilità all'estradiolo indotta dalle terapie ormonali.

Laboratorio

* Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore, Azienda ULSS 12 – Venezia
 * * Unità Operativa 10, Dipartimento Oncologia Sperimentale, Istituto Nazionale Tumori - Milano
 * * * Laboratorio di Ricerca in Ginecologia Oncologica, Istituto Ricerca e Cura del Cancro - Candiolo (Torino)
 * * * * Laboratorio di Oncologia Sperimentale, Istituto Oncologico - Bari

RECENSIONE A CURA DI M. GION*, M.G. DAIDONE**, M. DE BORTOLI***, A. PARADISO****

BIOMARCATORI TISSUTALI

Volpi A, Nanni O, De Paola F, et al

HER-2 EXPRESSION AND CELL PROLIFERATION: PROGNOSTIC MARKERS IN PATIENTS WITH NODE-NEGATIVE BREAST CANCER
J Clin Oncol 2003; 2: 2708-2712

Le varie linee guida internazionali indicano chiaramente il ruolo unico che la espressione di HER-2 riveste come fattore predittivo di risposta al trastuzumab e, probabilmente ma non ancora con certezza definitiva, alle antracicline.

Al contrario, meno evidenti e omogenei risultano i dati sulla valenza prognostica della sovraespressione di questo oncogene che tanta importanza riveste nel processo di cancerogenesi del carcinoma mammario. In particolare, scarsi sono i dati sulla valenza prognostica nelle pazienti con carcinoma mammario senza linfonodi ascellari metastatici. I pochi studi finora riportati hanno infatti per lo più riguardato piccole casistiche e/o pazienti disomogeneamente trattate.

In questo panorama della letteratura, lo studio realizzato in cooperazione dai gruppi dell'Istituto Oncologico Romagnolo e dell'Istituto Oncologico di Bari si è prefissato di dare risposta a due rilevanti problemi: considerare una casistica sufficientemente congrua di pazienti con carcinoma mammario senza linfonodi ascellari in cui verificare l'impatto prognostico della sovraespressione di HER-2; veri-

ficare la capacità della sovraespressione di HER-2 e della proliferazione cellulare tumorale di individuare sottogruppi di pazienti a diversa prognosi.

Analizzando una casistica di 529 pazienti, i ricercatori italiani hanno dimostrato che la sovraespressione di HER-2 non è di per sé legata alla probabilità di sopravvivenza libera da malattia a sei anni di follow-up dalla chirurgia; tuttavia, quando associato al dato cinetico-proliferativo, HER-2 risultava capace di individuare un sottogruppo ad alta attività proliferativa e sovraespressione di HER-2 con probabilità di ripresa significativamente maggiore.

I dati riportati sembrano confermare come la sovraespressione di questo oncogene, per lo meno nella malattia senza linfonodi ascellari metastatici, non riveste significativa rilevanza prognostica quando considerata indipendentemente da altre caratteristiche biologiche cellulari tumorali così significative dal punto di vista prognostico come l'attività proliferativa tumorale determinata con labeling index con timidina triziata. Naturalmente, alla base di questa evidenza negativa, possiamo ipotizzare esserci la importante relazione, da più ricercatori riferita, tra HER-2 e attività proliferativa tumorale.

Il lavoro di Volpi et al rivivifica il dibattito scientifico sul ruolo prognostico di HER-2 suggerendone un possibile utilizzo come ulteriore fattore prognostico in sottogruppi di pazien-

ti con carcinoma mammario senza linfonodi ascellari metastatici al momento della chirurgia ma con alta attività proliferativa.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Stoica GE, Franke TF, Moroni M, et al

EFFECT OF ESTRADIOL ON ESTROGEN RECEPTOR-ALPHA GENE EXPRESSION AND ACTIVITY CAN BE MODULATED BY THE ERBB2/PI 3-K/AKT PATHWAY
Oncogene 2003; 22: 6054-6067

Carroll JS, Lynch DK, Swarbrick A, et al

P27 (KIP1) INDUCES QUIESCENCE AND GROWTH FACTOR INSENSITIVITY IN TAMOXIFEN-TREATED BREAST CANCER CELLS
Cancer Res 2003; 63: 4322-4326

Hoar FJ, Chaudhri S, Wadley MS, Stonelake PS

CO-EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR C (VEGF-C) AND C-ERBB2 IN HUMAN BREAST CARCINOMA
Eur J Cancer 2003; 39: 1698-1703

Coradini D, Biganzoli E, Pellizzaro C, et al

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN NODE-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH ADJUVANT TAMOXIFEN
Br J Cancer 2003; 89: 268-270

BIOMARCATORI CIRCOLANTI

Tagliabue E, Agresti R, Carcangiu ML, et al

ROLE OF HER2 IN WOUND-INDUCED BREAST

CARCINOMA PROLIFERATION

Lancet 2003; 362: 527-533

Per molti anni i biomarcatori sono stati considerati indicatori di presenza e/o estensione della neoplasia. Questa visione piuttosto limitata dell'ambito di utilizzo di tali test diagnostici deriva dalla modalità con cui furono identificati i biomarcatori classici, quali il CEA, i marcatori citocheratinici (TPA) o i marcatori mucinici (CA15.3). Infatti, l'identificazione di molecole potenzialmente utilizzabili come biomarcatori avvenne attraverso un processo che prevedeva la produzione di anticorpi contro derivati di tessuto tumorale e la successiva selezione degli anticorpi in base alla specificità degli stessi per le cellule del tumore bersaglio.

Gli antigeni riconosciuti dagli anticorpi venivano pertanto definiti marcatori tumorali o antigeni tumore associati. Tale approccio permise di identificare numerose molecole caratterizzate dal fatto di essere espresse in modo prevalente dalla neoplasia, ma non forniva alcuna indicazione sul potenziale significato biologico di tali molecole. Nell'ultimo decennio le conoscenze sulla biologia dei tumori hanno avuto uno straordinario sviluppo, portando all'identificazione di numerose molecole strettamente legate a meccanismi funzionali della cellula tumorale. Tali molecole, misurabili sia nel tessuto sia nei liquidi biologici, rappresentano una nuova categoria di biomarcatori che, diversamente dai marcatori tumorali classici, forniscono informazioni sulla fisiopatologia della cellula tumorale e, di conseguenza, su comportamenti della neoplasia di possibile impatto clinico, quali prognosi o probabilità di risposta a trattamenti antitumorali diversi.

Convenzionalmente, i marcatori con queste caratteristiche potrebbero essere definiti "biomarcatori di funzione", in alternativa ai biomarcatori

classici che, in base all'informazione fornita, possono essere classificati come "biomarcatori di estensione".

L'articolo selezionato rappresenta un interessante esempio del ruolo speculativo dei biomarcatori di funzione e del potenziale impatto applicativo e speculativo che oggi essi possono avere. Gli autori sono partiti dalla osservazione clinica ben nota che a volte la rimozione della neoplasia primaria sembra indurre la progressione di lesioni metastatiche. Essi hanno valutato l'effetto della chirurgia sulla proliferazione del tessuto tumorale, analizzando anche il comportamento dei tumori HER2/neu positivi. Gli autori hanno studiato due gruppi di pazienti. Il primo gruppo comprendeva 32 donne trattate con tumorectomia o quadrantectomia per tumore mammario primitivo e sottoposte a reintervento per il riscontro di margini positivi al primo intervento. In tali donne è stato determinata l'attività proliferativa cellulare e l'espressione di HER2/neu nel tessuto. In un secondo gruppo di 13 pazienti sono stati raccolti il liquido di drenaggio e il siero, che sono stati poi utilizzati per esperimenti in vitro. Nel primo gruppo di pazienti, confrontando l'attività proliferativa dei tessuti raccolti nel primo e nel secondo intervento, gli autori non hanno rilevato differenze nei casi HER2/neu negativi, mentre nelle donne le cui neoplasie mostravano una iper-espressione di HER2/neu hanno evidenziato un aumento delle cellule MIB-1 positive nel campione del secondo intervento.

Per studiare il meccanismo responsabile di questo comportamento, gli autori hanno valutato l'effetto del liquido di drenaggio chirurgico e del siero, raccolto in fase postoperatoria, su linee cellulari diverse, caratterizzate rispettivamente dalla iperespressione o dalla non iperespressione di HER2/neu. Gli autori hanno così rilevato che sia il liquido di drenaggio sia il siero postoperatorio delle pazienti stimolavano la crescita in vitro di linee cellulari che iperesprimono HER2/neu, dimostrando come tali

fluidi contengano quantità biologicamente significative di fattori di crescita a effetto EGF-simile. Gli autori hanno rilevato anche che il grado di proliferazione indotto dal liquido di drenaggio o dal siero postoperatorio è proporzionale all'entità del danno tissutale provocato dall'atto chirurgico, valutato mediante il dosaggio della creatinfosfochinasi circolante, fornendo così un supporto sperimentale alle osservazioni cliniche di un effetto prometastatico dell'intervento chirurgico. Infine, gli autori hanno verificato che il trattamento delle linee cellulari con l'anticorpo monoclonale anti HER2/neu trastuzumab inibisce l'induzione della crescita cellulare nelle cellule HER2/neu positive da parte del liquido di drenaggio o del siero postoperatorio.

Questo studio pone in una luce nuova la valutazione dei biomarcatori, suggerendo l'opportunità di integrare le determinazioni tradizionali in vitro, per rilevarne l'espressione a livello tissutale o circolante, con studi funzionali in vitro per valutarne l'attività e gli effetti biologici. Tale studio suggerisce anche l'opportunità di indagare i meccanismi fisiopatologici che sottostanno a comportamenti clinici paradossi.

In questo interessante esempio, la conoscenza delle basi biomolecolari responsabili del possibile effetto favorente la progressione del trauma chirurgico permette sia di identificare correttamente le pazienti a maggior

Patologia

RECENSIONE A CURA DI S. BIANCHI*, V. VEZZOSI*

rischio (quelle con neoplasie che iper-esprimono l'oncogene HER2/neu), sia di prevedere la possibilità di interventi precauzionali con agenti mirati al biomarcatore bersaglio (somministrazione di anticorpi monoclonali anti HER2/neu).

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Schernhammer ES, Hankinson SE, Hunter DJ, et al

POLYMORPHIC VARIATION AT THE -202 LOCUS IN IGFBP3: INFLUENCE ON SERUM LEVELS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS, INTERACTION WITH PLASMA RETINOL AND VITAMIN D AND BREAST CANCER RISK
Int J Cancer 2003; 107: 60-64

Nardon E, Buda I, Stanta G, et al

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR SYSTEM GENE EXPRESSION IN WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES AND BREAST CANCER
J Clin Pathol 2003; 56: 599-604

Keinan-Boker L, Bueno De Mesquita HB, Kaaks R, et al

CIRCULATING LEVELS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I, ITS BINDING PROTEINS -1, -2, -3, C-PEPTIDE AND RISK OF POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER
Int J Cancer 2003; 106: 90-95

Sapino A, Coccorullo Z, Cassoni P, et al

WHICH BREAST CARCINOMAS NEED HER-2/NEU GENE STUDY AFTER IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS? RESULTS OF COMBINED USE OF ANTIBODIES AGAINST DIFFERENT C-ERBB2 PROTEIN DOMAINS
Histopathology 2003; 43: 354-362

La valutazione dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma della mammella è divenuta una procedura routinaria. Scopo dello studio è indagare quali sono i casi di carcinoma mammario che potrebbero realmente beneficiare dell'analisi del gene HER-2/neu. perciò 130 casi di carcinoma infiltrante della mammella sono stati studiati all'immunoistochimica, mediante gli anticorpi monoclonali CB11 e TAB250 diretti contro domini diversi della molecola c-erbB2. Nell'ambito della serie sono stati selezionati 106 casi positivi (32 casi G1, 36 G2, 38 G3) all'analisi del gene HER-2/neu mediante ibridizzazione in situ cromogenica (Cish). I risultati dello studio immunoistochimico sono stati classificati in tre classi secondo il sistema di *score* approvato dalla Fda: 0/1+ negativi, 2+ 3+ positivi. È stato inoltre elaborato un sistema a doppio *score* che prevede 6 categorie ricavate sommando i singoli valori di *score* ottenuti con ciascun anticorpo: 0/1+ 2+ negativi, 3+ 4+ 5+ 6+ positivi.

Tutti i casi risultati negativi con il sistema a doppio *score* sono non amplificati (sensibilità pari al 100%), mentre tutti i casi 6+ sono amplificati. I valori ottenuti con il doppio *score* e i risultati della Cish sono stati infine

correlati con il grado e l'istotipo. I carcinomi duttali G1, l'istotipo lobulare e gli istotipi speciali non mostrano amplificazione di HER-2/neu, pur in presenza della sovraespressione proteica. In conclusione, i risultati dell'analisi immunoistochimica effettuata mediante anticorpi monoclonali diretti contro domini differenti di c-erbB2, classificati secondo il doppio *score*, indicano correttamente lo stato del gene HER-2/neu nel 57,5% dei casi. Infine, caratteristiche morfologiche quali il basso grado istologico e gli istotipi speciali sono buoni predittori della non amplificazione del gene HER-2/neu.

Goldstein NS, Kestin L, Vicini F

FACTORS ASSOCIATED WITH IPSILATERAL BREAST FAILURE AND DISTANT METASTASES IN PATIENTS WITH INVASIVE BREAST CARCINOMA TREATED WITH BREAST CONSERVING THERAPY. A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 607 NEOPLASMS FROM 583 PATIENTS
Am J Clin Pathol 2003; 120: 500-527

Sono stati riesaminati i preparati istologici di 607 casi consecutivi di carcinoma infiltrante della mammella identificato in 583 pazienti. Sono stati valutati la distanza dai margini, le dimensioni del carcinoma invasivo e il numero di dotti con carcinoma intraduttale presenti nel parenchima adiacente al margine, con una distanza tumore-margine pari a metà campo microscopico a piccolo ingrandimento (Lpf). Sono state individua-

te tre categorie: margini positivi (carcinoma sul margine), margini vicini (distanza inferiore o uguale a metà Lpf dal margine), margini negativi (distanza superiore a metà Lpf). Sono stati riscontrati 39 casi di recidiva nella mammella ipsilaterale (Ibf) e 63 casi (10,8%) di metastasi a distanza (Dm). La riduzione della distanza del tumore dai margini e la quantità di carcinoma nel parenchima vicino ai margini risultano associati con le Ibf e le Dm. La combinazione dei parametri "distanza dai margini" e "quantità di tumore vicino ai margini" (margini negativi, quantità di tumore vicino ai margini bassa, intermedia, elevata e margini positivi) si associano a percentuali di Ibf a 12 anni del 9, 6, 18, 24 e 30%, rispettivamente ($P < 0,001$). La combinazione dei seguenti fattori: stato dei margini, quantità di carcinoma vicino al margine, rapporto fra le dimensioni del carcinoma invasivo e dimensioni del frammento escisso, fornisce l'indice più attendibile sia dell'adeguatezza della escissione, sia del rischio di Ibf. Infine, la quantità di carcinoma vicino al margine e il volume del parenchima escisso si correlano direttamente alla quantità di carcinoma residuo nel parenchima mammario adiacente.

Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, et al

ANDROGEN RECEPTORS FREQUENTLY ARE EXPRESSED IN BREAST CARCINOMAS: POTENTIAL RELEVANCE TO NEW THERAPEUTIC STRATEGIES
Cancer 2003; 98: 703-711

Il significato biologico e terapeutico dei recettori estrogenici (ER) e progestinici (PR) nel carcinoma della mammella è documentato da numerosi studi. Scopo del lavoro è indagare la presenza dei recettori androgenici (AR) nel carcinoma mammario. Sono stati esaminati all'immunoistochimica 200 casi di carcinoma, in particolare 145 casi di carcinoma invasivo e 55 casi di carcinoma duttale in situ, mediante un anticorpo monoclonale diretto contro AR su materiale di archivio fissato in forma-

lina e incluso in paraffina. I risultati sono stati correlati con la determinazione immunoistochimica di ER e PR e l'espressione di HER-2/neu. Sono risultati AR positivi 87/145 (60%) carcinomi invasivi e 45/55 (82%) carcinomi duttali in situ.

La maggior parte dei carcinomi di grado I risulta positiva per AR (90% dei carcinomi invasivi e 95% dei carcinomi duttali in situ) mentre nei carcinomi invasivi e in situ di grado 3 si osservano immunoreazioni positive per AR nel 46% e nel 76% dei casi, rispettivamente. Fra i carcinomi di grado 3, 33 casi di carcinoma invasivo (39%) e 17 casi di carcinoma duttale in situ (68%) risultano ER negativi ma AR positivi. Nessuno dei carcinomi di grado I, invasivi e in situ, risulta positivo per HER-2/neu ma la maggior parte di essi mostra un'intensa positività per AR. Al contrario, molti carcinomi invasivi di grado 3 mostrano concordanza fra stato AR e stato HER-2/neu (AR positivi e HER-2/neu positivi 30,5%; AR negativi e HER-2/neu negativi 42,5%).

In conclusione i recettori androgenici sono comunemente espressi nel carcinoma duttale in situ e nel carcinoma invasivo della mammella. Un numero significativo di carcinomi scarsamente differenziati è ER negativo e PR negativo ma AR positivo. Nel carcinoma della mammella potrebbe rivelarsi utile anche la determinazione immunoistochimica di AR che potrebbe fornire informazioni aggiuntive sull'assetto dei recettori steroidei.

Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al

BREAST CARCINOMA IN PREGNANT WOMEN: ASSESSMENT OF CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES
Cancer 2003; 98: 1055-1060

Il carcinoma della mammella è la forma neoplastica più comune nelle donne in gravidanza. È previsto, nel prossimo futuro, un aumento di incidenza del carcinoma della mammella, sia per l'aumento dell'età alla prima gravidanza, sia per l'attività di screening. Studi recenti hanno cercato di identificare gli aspetti istopatologici e immunoistochimici del carcinoma mammario in gravidanza. Sono stati studiati 39 casi di carcinoma della mammella insorti in pazienti in gravidanza indagando mediante immunoistochimica lo stato di fattori prognostici e predittivi quali i recettori estrogenici (ER) e progestinici (PR), HER-2/neu, Ki-67 e p53. L'età media delle pazienti al momento della diagnosi era di 33 anni (range 24-44 anni).

In 14 pazienti, di cui erano disponibili gli esami radiologici, è stato riscontrato alla mammografia un adensamento o un nodulo. Il diametro maggiore del tumore primitivo misurava, in media, 4,5 cm (range 0,1-13,5). Al momento della diagnosi 2 delle 39 pazienti presentavano un carcinoma di stadio I secondo l'AJCC, 19 pazienti di stadio II, 16 di stadio III, 2 di stadio IV. In 32/38 era presente un carcinoma duttale invasivo di grado

elevato. In 9 casi il tumore presentava un pattern di crescita prevalentemente solido. Nel 61% dei casi è stata rilevata l'invasione neoplastica dei vasi linfoematici e nel 72% dei casi è stato identificato un carcinoma duttale in situ di grado elevato.

Delle 25 pazienti esaminate si registra positività per ER in 7, per il PR in 6, per HER-2/neu in 7 e per la p53 in 12. L'attività proliferativa determinata mediante Ki-67 risulta elevata nel 60% dei casi. Il follow-up era disponibile per 35 pazienti, con un periodo medio di 43 mesi (range 2-163 mesi). In 7 pazienti si sono verificate metastasi a distanza. Il tempo medio di recidiva è stato di 20,4 mesi (range 10-33 mesi). All'ultimo follow-up 4 pazienti delle 35 esaminate risultano decedute, 22 sono vive senza evidenza di malattia, 9 sono vive con ripresa di malattia.

Le rimanenti 4 pazienti sono morte per causa ignota. In conclusione, il carcinoma mammario insorgente in pazienti in gravidanza viene diagnosticato solitamente in stadio avanzato e presenta caratteristiche prognostiche sfavorevoli. Dai dati del follow-up emerge comunque che queste neoplasie non presentano un decorso clinico particolarmente aggressivo come indicato da studi precedenti. Il carcinoma mammario in pazienti in gravidanza mostra affinità istologiche e prognostiche con il carcinoma mammario insorgente in pazienti di giovane età.

Rajan R, Poniacka A, Smith TL, et al

CHANGE IN TUMOR CELLULARITY OF BREAST CARCINOMA AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AS A VARIABLE IN THE PATHOLOGIC ASSESSMENT OF RESPONSE

Cancer 2004; 100: 1365-1373

La risposta patologica completa del carcinoma mammario alla chemioterapia neoadiuvante costituisce un parametro prognostico ben definito, correlato a una migliore sopravvivenza. La classificazione della risposta non completa presuppone un'accurata valutazione delle dimensioni del tumore residuo che può risultare difficoltosa per la presenza di modificazioni istopatologiche che si verificano nell'ambito della lesione.

Scopo dello studio è indagare il ruolo della cellularità tumorale alla valutazione patologica della risposta al trattamento chemioterapico. Sono stati esaminati i preparati istologici da agobiopsia e i corrispondenti preparati da exeresi chirurgica relativi a 240 pazienti con carcinoma mammario. Di queste, 120 erano state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante (pazienti trattate) e 120 erano invece state trattate chirurgicamente poche settimane dopo la diagnosi (gruppo di controllo). In 108 dei casi trattati con chemioterapia sono stati valutati la risposta clinica e le dimensioni del tumore residuo.

La cellularità tumorale è stata valutata su sezioni colorate con ematosilina-eosina e considerata come percentuale di area tumorale contenente

carcinoma invasivo. Dopo chemioterapia neoadiuvante la cellularità tumorale si è ridotta dal 40% al 10% ($P < 0,01$). Le modificazioni della cellularità variano nell'ambito della stessa categoria di risposta clinica, particolarmente nell'ambito delle risposte di tipo parziale e minimo. La maggiore riduzione di cellularità si osserva nei tumori residui di dimensioni ≤ 1 cm (pT1a e pT1b) ma si osservano modificazioni di cellularità, di grado variabile, anche nelle categorie di tumore residuo pT1c, pT2, pT3. Il diametro tumorale, espresso come la maggiore dimensione in centimetri, risulta simile nelle pazienti non trattate ed in quelle trattate (escluso i casi di risposta patologica completa). Combinando il diametro del tumore residuo e la cellularità, la distribuzione della risposta patologica vira verso la risposta completa suggerendo così che molti tumori mostrano una elevata riduzione di cellularità ma una lieve modificazione del diametro tumorale.

In conclusione, la chemioterapia neoadiuvante riduce significativamente la massa tumorale e tale modificazione varia ampiamente nelle varie categorie di risposta clinica. Sebbene i tumori residui di diametro massimo ≤ 1 centimetro mostrino la maggiore riduzione di cellularità, si registra comunque un'elevata variabilità anche negli altri gruppi di tumore residuo (pT1c-pT3). La distribuzione delle dimensioni del tumore residuo risulta marcatamente modificata dall'inclusione del parametro cellularità, indi-

cando che la combinazione di dimensioni patologiche e cellularità tumorale fornisce una informazione più accurata circa la risposta patologica alla chemioterapia rispetto al solo diametro tumorale.

Ivan D, Selinko V, Sahin AA, et al

ACCURACY OF CORE NEEDLE BIOPSY DIAGNOSIS IN ASSESSING PAPILLARY BREAST LESIONS. HISTOLOGIC PREDICTORS OF MALIGNANCY
Modern Pathology 2004; 17: 165-171

Scopo dello studio è valutare l'accuratezza della diagnosi delle lesioni papillari mammarie mediante *core biopsy* (Cb) e identificare le caratteristiche morfologiche predittive di malignità. Sono state riesaminate 2.876 Cb con identificazione di 50 lesioni papillari: 30 papillomi, 8 papillomi atipici, 12 carcinomi papillari. Per ciascun caso sono stati valutati i parametri patologici e le caratteristiche radiologiche.

La diagnosi di carcinoma su Cb è stata confermata dopo exeresi chirurgica in 11/12 casi e nel 67% di essi è stata individuata correttamente la presenza di invasione. In 6 (75%) degli 8 casi di papilloma atipico sono stati evidenziati un carcinoma in situ o presenza di atipia mentre i rimanenti 2 casi (25%) sono risultati benigni. Sei casi di papilloma su 30 (20%) sono stati asportati chirurgicamente e nessuno di essi mostrava caratteri di atipia; le rimanenti pazienti sono state sottoposte a follow-up clinico e radiologico senza evidenza di

progressione. In conclusione la Cb risulta affidabile nella valutazione delle lesioni papillari mammarie mentre la biopsia chirurgica è più accurata nella rilevazione di presenza di invasione. La presenza di una cellularità uniforme, l'assenza dello strato mioepiteliale e la presenza di atipia citologica sono parametri predittivi di lesione maligna più accurati ($P < 0,0001$) rispetto al numero di mitosi ($P < 0,053$). I casi diagnostici come carcinoma o papilloma atipico su CB devono essere sottoposti a biopsia chirurgica mentre i casi diagnostici come papilloma richiedono solo un follow-up se le immagini radiologiche risultano concordanti con la diagnosi istopatologica.

Moore KH, Thaler HT, Borgen PI, et al

IMMUNOHISTOCHEMICALLY DETECTED TUMOR CELLS IN THE SENTINEL LYMPH NODES OF PATIENTS WITH BREAST CARCINOMA: BIOLOGIC METASTASIS OR PROCEDURAL ARTIFACT?
Cancer 2004; 100: 929-934

La biopsia del linfonodo sentinella (Sln) è oramai una procedura standard nel trattamento del carcinoma mammario e prevede lo studio patologico del linfonodo mediante sezioni seriate e colorazione immunohistochimica per le citocheratine. Tuttavia il significato delle micrometastasi identificate solo immunohistochimicamente è tuttora incerto, non essendo stato chiarito se esse siano veri marcatori di potenziale metastatico o semplicemente un dislocamento passivo di cellule tumorali dovuto a manovre diagnostiche preoperatorie sul tumore primitivo.

Scopo dello studio è valutare se il pattern di metastatizzazione nel Sln è correlato al tipo di procedura bioptica antecedente all'intervento chirurgico, indipendentemente da altri fattori predittivi conosciuti. In 4.016 casi consecutivi di Sln eligibili per lo studio prospettico sono state valutate le caratteristiche tumorali, le caratteristiche della paziente, lo stato patologico del Sln (negativo, positivo con ematossilina-eosina, positivo solo con

l'immunohistochimica) e la procedura bioptica (nessuna, FnaB, *core biopsy*, biopsia chirurgica). L'analisi multivariata mostra che la probabilità di riscontrare un Sln positivo su preparati colorati con ematossilina-eosina risulta correlata significativamente con l'invasione vascolare, il diametro tumorale, l'istotipo, la sede del tumore, ma non con il metodo bioptico. Al contrario, la probabilità di riscontrare un Sln positivo solo con le colorazioni immunohistochimiche non risulta associata con i precedenti parametri ma si correla significativamente con la procedura bioptica.

Nei casi in cui non è stata effettuata una precedente biopsia (FnaB, *core biopsy*, biopsia chirurgica) sono stati identificati Sln positivi solo con l'immunohistochimica nell'1,2%, 3%, 3,8% e 4,6% dei casi, rispettivamente ($P = 0,002$). In conclusione, i dati dello studio suggeriscono che la frequenza di positività del SLN evidenziata solamente con l'immunohistochimica: 1) non risulta correlata con i fattori predittivi di positività linfonodale convenzionali; 2) è aumentata nei casi di procedure bioptiche sul tumore; 3) è aumentata in modo proporzionale al grado di manipolazione bioptica.

Mathieu MC, Rouzier R, Llobart-Cussac A, et al

THE POOR RESPONSIVENESS OF INFILTRATING LOBULAR BREAST CARCINOMAS TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY CAN BE EXPLAINED BY THEIR BIOLOGICAL PROFILE
Eur J Cancer 2004; 40: 342-351

Scopo dello studio è determinare la chemiosensibilità del carcinoma lobulare infiltrante della mammella (Ilc) a confronto con il carcinoma duttale infiltrante (Idc). 457 pazienti con carcinoma mammario T2 (>3 cm) - T4 sono state trattate con chemioterapia primaria (Ct), chirurgia, radioterapia. Sono state valutate la risposta clinica, la possibilità di terapia conservativa, la risposta patologica e la sopravvivenza in correlazione con il tipo istologico. In 129 casi sono state effettuate

* Servizio Autonomo Radiologia Indirizzo Senologico (SARIS),
Centro Riferimento Regione Puglia - AO Policlinico - Bari

Ecografia

RECENSIONE A CURA DI A.M. GUERRIERI*

te indagini immunoistochimiche (ER, Bcl2, p53, c-erbB-2, Ki67) preoperatorie allo scopo di valutare le differenze biologiche fra Ilc e Idc riguardo alla chemiosensibilità tumorale. Un totale di 38 casi di Ilc (8,3%) sono stati diagnosticati mediante *core biopsy* prima della Ct.

L'Ilc risulta un fattore indipendente di scarsa risposta clinica ($P=0,02$) e di ineligibilità alla chirurgia conservativa dopo chemioterapia neoadiuvante ($P=0,03$). I fattori istologici e biologici predittivi di scarsa risposta alla Ct (grado istologico, ER, Ki67, p53) sono più frequenti fra i casi di Ilc rispetto ai casi di Idc. Dopo un follow-up medio di 98 mesi (range 3-166) la bassa chemiosensibilità dei casi di Ilc non comporta uno svantaggio in termini di sopravvivenza.

I risultati dello studio dimostrano che l'Ilc mostra una risposta alla chemioterapia inferiore rispetto all'Idc a causa del diverso profilo biologico. La chemioterapia preoperatoria non consente un trattamento chirurgico conservativo in una elevata percentuale di casi di Ilc e pertanto risulta discutibile la chemioterapia neoadiuvante nelle pazienti con Ilc.

Negli ultimi mesi si registra in letteratura una certa attenzione del mondo scientifico senologico verso la possibilità di utilizzare la biopsia percutanea con aspirazione forzata non solo quale metodica diagnostica, come peraltro è d'obbligo nelle lesioni sospette, ma in maniera meno restrittiva anche a fini terapeutici nella asportazione delle lesioni benigne.

Di seguito si riportano due esperienze pubblicate di recente da differenti autori che possono essere utili per orientare, dati i risultati raggiunti, verso un corretto trattamento delle lesioni benigne con biopsia percutanea. Risultano utili le notizie sull'uso dei differenti aghi anche in relazione al volume della lesione.

Sperber F, Blank A, Mester U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST FIBROADENOMAS BY ULTRASOUND
— GUIDED VACUUM — ASSISTED BIOPSY

Arch Surg 2003 Jul; 138 (7): 796 - 800

Lo studio di due anni condotto dagli autori israeliani si basa su un campione di 52 donne di età compresa tra 18 e 68 anni nelle quali sono state trattate 56 lesioni.

Lo studio preliminare prevedeva l'eco Doppler associato o meno a mammografia. In tutti i casi si è proceduto a biopsia percutanea ecoguidata con mammotome adoperando esclusivamente aghi da 11 gauge.

La rimozione completa del fibroadenoma è stata ottenuta in tutte le lesioni di dimensioni inferiori o uguali a 1,5 cm e nel 55% di quelle con diametro compreso tra 1,5 e 2 cm. Nei fibroadenomi con diametro superiore a 2 cm l'escissione è stata solo parziale.

Fine RE, Whitworth PW, Kim JA, Boyd BA, Burak WE Jr

LOW-RISK PALPABLE BREAST MASSES REMOVED USING A VACUUM — ASSISTED HAND — HELD DEVICE
Am J Surg 2003 Oct; 186 (4): 362-7

Gli autori hanno condotto uno studio multicentrico, già presentato preliminarmente al Third Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons tenutosi a Boston nell'aprile 2002, nel quale valutano la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità della biopsia percutanea su guida ecografica con mammotome nell'asportazione di noduli mammari benigni palpabili, in alternativa alla biopsia chirurgica.

La procedura è stata effettuata su un campione di 216 donne utilizzando aghi di grosso calibro, da 8 gauge (127 pazienti) per le lesioni di diametro superiore a 1,5 cm e uguale o inferiore a 3 cm, o da 11 gauge per le lesioni di diametro \leq a 1,5 cm nella dimensione massima.

Con tale approccio tecnico-metodologico è stato possibile rimuovere ampie aree di tessuto inserendo l'ago solo una volta e garantendo una minima incisione della cute.

Sono stati eseguiti controlli dopo 10 giorni e dopo successivi 6 mesi dal trattamento. Nel controllo a 6 mesi il 73% delle lesioni non era più visibile all'esame ecografico e nel 98% dei casi le pazienti dichiaravano ampia soddisfazione per il risultato estetico, inoltre il 92% avrebbe raccomandato ad altri la procedura. La tecnica appare un'ottima e sicura alternativa alla biopsia chirurgica e potrebbe essere sempre più richiesta da quelle donne che vivono il follow-up della patologia benigna con grande ansia.

Brodie C, O'Doherty A, Quinn C

FOURTEEN-GAUGE NEEDLE CORE BIOPSY OF MAMMOGRAPHICALLY EVIDENT RADIAL SCARS: IS EXCISION NECESSARY
Cancer 2004 Feb 1; 100(3): 652-3; author reply 653-4

Nella lettera di commento sul lavoro di J. N. Cawson pubblicato su *Cancer* nel gennaio 2003 (97: 345-351) gli autori irlandesi riferiscono essenzialmente la loro esperienza sulla accuratezza diagnostica della *core biopsy* (14 G), confrontata con la successiva istologia definitiva, nella valutazione di radial scars (Rs) evidenziate all'esame mammografico.

In letteratura sono riportati valori molto diversi (0-43%) riguardo all'associazione di carcinomi con Rs. Anche dalle esperienze di questi autori emergono risultati contrastanti: Brodie e altri riportano un'incidenza di Rs associata a malignità del 37% circa diversamente dall'esperienza di Cawson e altri che riferiscono valori del 7%. Da un'analisi degli studi si evidenziano alcune differenze nell'approccio metodologico che a parer mio possono giustificare i diversi risultati condizionati da:

- interpretazione dei patologi nella valutazione di ADH vs DCIS (variabilità interosservatore);
- numero medio di frustoli prelevati;
- uso di guida ecografica o stereotassica;
- prelievo centrale o periferico rispetto al nucleo della lesione.

Nessuno degli autori riporta il maggior volume delle Rs quale parametro di

una certa importanza nella associazione con lesioni maligne (J. P. Sloane, T. W. Jacobson). Di un certo interesse sarebbe il confronto con casistiche in cui si utilizzino aghi di ultima generazione (mammotome 11, 14G).

Considerando i pochi studi e le casistiche limitate oggi disponibili appare prudente suggerire in tutti i casi di Rs accertati con Cb l'exeresi chirurgica per una valutazione istologica definitiva che consenta di escludere la coesistenza di una patologia associata.

Kopans DB

SONOGRAPHY SHOULD NOT BE USED FOR BREAST CANCER SCREENING UNTIL ITS EFFICACY HAS BEEN PROVEN SCIENTIFICALLY
AJR Am J Roentgenol 2004 Feb; 182(2): 489-91

L'autore in una analisi scrupolosa delle metodiche di screening per il carcinoma mammario cita Moskowitz et al. per un articolo pubblicato nel 1983 che delineava il corretto approccio per valutare una tecnologia che fosse ritenuta idonea come test di screening.

I concetti enunciati da Moskowitz, ritenuti ancora validi, evidenziano come non sia sufficiente che un test sia solo in grado di trovare carcinomi; il test deve poter identificare carcinomi piccoli e deve essere dimostrato che questo salvi vite o che determini comunque benefici sicuri alla paziente.

Stanti gli effetti negativi associati allo screening, l'efficacia del test proposto deve essere provata scientificamente prima di essere introdotto nella pratica clinica; inoltre il livello di prova per validare un test di screening deve essere molto più alto di quello richiesto per un test da utilizzare nella cura del paziente.

Un test falsamente positivo comporta infatti ansia, approfondimenti diagnostici e biopsie, talora terapie inutili, comunque tempo lontano da casa e dal lavoro, per di più in individui sani.

È ben sottolineato da Kopans che quanto sopra premesso è viepiù pertinente nella valutazione di tecniche

di diagnostica per immagini come l'ecografia o la RM.

Molti autori hanno sostenuto che sia l'ecografia sia la RM sono in grado di scoprire carcinomi non diagnosticati dalla mammografia o dall'esame clinico, senza peraltro che questi studi siano stati condotti in maniera da sostenere tale assunto. In tutti questi studi l'ecografia era effettuata da un diagnosta già a conoscenza del dato mammografico; conseguentemente le valutazioni ecografiche erano tutte falsate dalle informazioni ottenute dalla mammografia.

Per converso l'unico modo per conoscere il reale contributo dell'ecografia allo screening è di valutarla in prima istanza, senza altre informazioni preliminari. Pertanto appare evidente come sia opportuno fare prima una analisi in cieco dei reperti ecografici e successivamente effettuare una seconda valutazione con le altre informazioni disponibili.

Posto che nessuno degli studi condotti sinora è stato eseguito in cieco, non sono quindi disponibili dati scientificamente validi che dimostrino che i cancri che possono essere evidenziati con l'ecografia o la RM non possano essere scoperti dalla mammografia.

In aggiunta, tutti gli articoli scritti a supporto dello screening con gli ultrasuoni sostengono che l'ecografia aveva "individuato" i cancri, mentre in realtà sarebbe più corretto dire che aveva "identificato", riconosciuto le neoplasie, posto che le stesse erano già state evidenziate da un altro test.

In prospettiva solo lo studio Acrin (American College of Radiology Imaging Network) e Avon, che includono nel loro protocollo la valutazione dell'ecografia in cieco, saranno i primi a determinare la percentuale di carcinomi scoperti dai soli ultrasuoni.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Pijnapple RM, Van den Donk M, Holland R, Mali WP, Peterse JL, Hendriks JH, Peeters PH

DIAGNOSTIC ACCURACY FOR DIFFERENT STRATEGIES OF IMAGE- GUIDED BREAST INTERVENTION IN CASES

Patologia benigna

* Senologia Chirurgica, Clinica Chirurgica III,
Università di Padova

RECENSIONE A CURA DI A. PLUCHINOTTA*

OF NON PALPABLE BREAST LESIONS
Br J Cancer 2004 Feb 9; 90 (3): 595- 600

**Snelling JD, Abullah N, Brown G,
King DM, Moskovic E, Gui GP**

MEASUREMENT OF TUMOR SIZE IN CASE SELECTION
FOR BREAST CANCER THERAPY BY CLINICAL
ASSESSMENT AND ULTRASOUND
Eur. J Surg Oncol 2004 Feb; 30 (1): 5-9

**Madigan MN, Dempsey PJ,
Krishnamurthy S**

ULTRASOUND-GUIDED FINE NEEDLE ASPIRATION
CYTODIAGNOSIS OF LEIOMYOSARCOMA METASTATIC
TO THE BREAST. A CASE REPORT
Acta Cytol 2003 Sep-Oct; 47 (5): 783-6

**Chen SC, Cheung YC, Lo YF, Chen MF,
Hwang TL, Su CH, Hsueh S**

SONOGRAPHIC DIFFERENTIATION OF INVASIVE AND
INTRADUCTAL CARCINOMAS OF THE BREAST
Br J Radiol 2003 Sep; 76 (909): 600-4

Chen WM, Chang RF, Moon WK, Chen DR

BREAST CANCER DIAGNOSIS USING THREE-
DIMENSIONAL ULTRASOUND AND PIXEL RELATION
ANALYSIS
Ultrasound Med Biol 2003 Jul; 29 (7): 1027-35

Wakeel HEI, Umpleby HC

SYSTEMATIC REVIEW OF FIBROADENOMA AS A RISK
FACTOR FOR BREAST CANCER
The Breast 2003, 12(5): 302-307

L fibroadenoma costituisce una delle più frequenti affezioni benigne della mammella. Infatti, se consideriamo anche le forme asintomatiche, esso si manifesta in circa il 25% delle donne, con formazioni multiple nel 13-20% dei casi. Diversi studi in passato avevano cercato di stabilire se esso potesse rappresentare un fattore di rischio per la comparsa di una neoplasia invasiva, ma pochi di essi presentavano le prerogative per una analisi di coorte che definisse correttamente la popolazione a rischio e i tempi di esposizione, anche tenendo conto della necessità di prendere in considerazione un lungo follow-up.

In questa review gli autori hanno selezionato sette studi, due dei quali (Dupont et al. *Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma*, *N Engl J Med*, 1994;331:10,15; Mc Divitt et al, *Histologic type of benign breast disease and the risk for breast cancer*, *Cancer* 1992, 69:1408-1414) hanno evidenziato nei fibroadenomi escissi un rischio relativo, persistente nel tempo per più di venti anni, in relazione alla istologia definitiva: RR=1,48-1,7 nei casi senza iperplasia, RR=3,47-3,7 nei casi con iperplasia senza atipie, RR=6,9-7,29 nei casi con iperplasia con atipie. Gli altri cinque studi, sebbene giungessero a conclusioni abbastanza simili, presentavano

fattori di evidenza più deboli.

Le considerazioni pratiche che possono essere tratte da questo lavoro sono le seguenti:

- innanzitutto i dati della letteratura più accreditata sembrano mettere in discussione il consenso finora accettato sulla innocuità del fibroadenoma, che quindi non può più essere considerato unanime;
- il rischio è relativamente significativo nei casi associati a iperplasia semplice, ma lo è in maniera più netta in quella atipica;
- i casi in cui la lesione non viene escisa oppure si presenta asintomatica potrebbero presentare un rischio non definibile, soprattutto in particolari condizioni cliniche e in relazione all'età e alla eventuale familiarità; in tali casi occorrerebbe accertare con maggiore precisione la natura istologica, in particolare se la lesione presenti o meno una iperplasia e se questa è associata ad atipie;
- poiché è probabile che in alcuni casi l'iperplasia possa sfuggire ad una diagnosi citologica, che tuttavia rimane l'esame di prima scelta anche per la sua semplicità, in alcuni casi è indicato effettuare anche una microistologia con *core biopsy*;
- l'eventuale riscontro di una iperplasia pone una indicazione di necessità in caso di atipie, mentre nei casi di iperplasia semplice occorre tener conto degli eventuali rischi aggiuntivi, specie quando coesiste una familiarità di primo grado per neoplasia.

Nel sottolineare come i dati non

possano ancora essere considerati conclusivi, gli autori sottolineano altri aspetti non ancora sufficientemente chiariti, soprattutto quelli relativi ai casi non sottoposti ad asportazione chirurgica e a quelli multipli.

Huneus A, Schilling A, Horvath E, Pinochet M, Carrasco OY

RETROAREOLAR CYSTS IN THE ADOLESCENT
J Pediatr Adolesc Gynecol 2003;16(1): 45-9

Le cisti retroareolari che insorgono, per lo più improvvisamente, in età adolescenziale sono rare e ancora più rari sono i riferimenti bibliografici. Nella sua monografia sulla patologia benigna (*Benign disorders and diseases of the breast*) Hughes ne fa solo saltuari accenni come sindrome funzionale dovuta a una ostruzione dei grossi dotti (*juxta-nipple duct obstruction*). Manca ancora una loro precisa definizione che, a nostro parere, dovrebbe includere i seguenti termini:

- **cisti**, in quanto è sempre presente una raccolta liquida, per lo più saccata, documentata dall'ecografia e destinata ad un completo riassorbimento;
- **retroareolare**, in quanto interessa esclusivamente i grossi dotti in una fase di sviluppo in cui i lobuli non sono ancora maturi;
- **adolescenziale**, in quanto tipica dell'età di maturazione della ghiandola in presenza di un stimolo estrogenico sui dotti che, per cause non anco-

ra chiarite, risulta eccessivo; ■ **funzionale**, in quanto dipendente dalla funzione ormonale e comunque del tutto reversibile tale, da potersi anche definire come sindrome.

Il termine "cisti retroareolare adolescenziale" è quindi corretto per una definizione semplice ed esaustiva. Il lavoro di Huneus, tuttavia, non sembra riferirsi a tale tipo di patologia, chiaramente riportata nel titolo. Egli riferisce su una casistica di 46 casi osservati in circa 18 mesi; è quindi improbabile che si tratti della suddetta patologia che è invece molto più rara.

L'età di presentazione dei suoi casi varia da 10 a 20 anni; avrebbe quindi dovuto impiegare il termine giovanile e non adolescenziale. Due terzi dei casi (31/46) non presentano massa palpabile ma solo mastalgia e sintomi infiammatori; la presenza di una modesta componente liquida all'ecografia non può essere considerata sufficiente per parlare di cisti.

Infine descrive un esito favorevole della sintomatologia in un tempo medio di circa sette giorni, mentre nelle tipiche cisti retroareolari adolescenziali i tempi di riassorbimento sono molto più lunghi, variando da 20 a 40 giorni.

In nessun caso è stato effettuato un trattamento chirurgico e su ciò concordiamo pienamente: anche nei casi in cui la cisti retroareolare, questa volta reale, tarda a riassorbirsi, bisogna resistere alla tentazione di una inutile, e oltremodo dannosa per la

successiva funzionalità della ghiandola, chirurgia.

Per inciso vale la pena di ricordare che le cisti retroareolari debbono essere distinte dalle formazioni cistiche in sede periareolare che si osservano anch'esse in età adolescenziale, che sono correlate ai tubercoli di Montgomery e che determinano spesso una secrezione in sede areolare e periareolare. Contrariamente alle cisti retroareolari, nelle cisti periareolari i sintomi infiammatori sono molto più rari e vi è talora una indicazione chirurgica.

A questo proposito si veda l'esattivo lavoro di Rogerson et al (*Areolar discharge and peri-areolar breast cysts in adolescent females*. *Breast* 2002; 11(2):181-184).

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Herbert M, Schwimer M, Zehavi S, et al

BREAST HAMARTOMA: FINE-NEEDLE ASPIRATION
CYTOLOGIC FINDING
Cancer 2003 Aug 25; 99(4): 255-8

Galvan-Portillo M, Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L

DIETARY AND REPRODUCTIVE FACTORS ASSOCIATED
WITH BENIGN BREAST DISEASE IN MEXICAN WOMEN
Nutr Cancer 2002; 43(2): 133-40

Khanna AK, Tapodar JK, Khanna HD, Khanna S, Khanna A

BEHAVIOUR OF ESTROGEN RECEPTOR, HISTOLOGICAL
CORRELATION, AND CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS
WITH BENIGN BREAST DISORDERS
Eur J Surg 2002; 168(11): 631-4

Gayet A, Esteve J, Seradour B, Piana L, Jacquemier J

DOES HORMONE REPLACEMENT THERAPY INCREASE THE FREQUENCY OF BREAST ATYPICAL HYPERPLASIA IN POSTMENOPAUSAL WOMEN? RESULTS FROM THE BOUCHES DU RHONE DISTRICT SCREENING CAMPAIGN
Eur J Cancer 2003 Aug; 39(12): 1738-45

Schnitt SJ

BENIGN BREAST DISEASE AND BREAST CANCER RISK: MORPHOLOGY AND BEYOND
Am J Surg Pathol 2003 Jun; 27(6): 836-41

Enriori PJ, Fischer CR, Gori JR, Etkin AE, Calandra RS, Luthy IA

AUGMENTED SERUM LEVELS OF THE IGF-I/IGF-BINDING PROTEIN-3 RATIO IN PRE-MENOPAUSAL PATIENTS WITH TYPE I BREAST CYSTS
Eur J Endocrinol 2003 Feb; 148(2): 177-84

Simmons R, Adamovich T, Brennan M, et al

NONSURGICAL EVALUATION OF PATHOLOGIC NIPPLE DISCHARGE
Ann Surg Oncol 2003 Mar; 10(2): 113-6

Baitchev G, Gortchev G, Todorova A, Dikov D, Stancheva N, Daskalova

INTRADUCTAL ASPIRATION CYTOLOGY AND GALACTOGRAPHY FOR NIPPLE DISCHARGE
Int Surg 2003 Apr-Jun; 88(2): 83-6

Simsir A, Waisman J, Thorner K, Cangiarella J

MAMMARY LESIONS DIAGNOSED AS "PAPILLARY" BY ASPIRATION BIOPSY: 70 CASES WITH FOLLOW-UP
Cancer 2003 Jun 25; 99(3): 156-65

Canade A, Costantini M, Magistrelli A, Belli P, Pastore G

RADIAL SCAR: FROM CONVENTIONAL IMAGING TO THE NEW TECHNIQUES. CASE REPORTS
Rays 2002 Oct-Dec; 27(4): 319-23

Kennedy M, Masterson AV, Kerin M, Flanagan F

PATHOLOGY AND CLINICAL RELEVANCE OF RADIAL SCARS: A REVIEW
J Clin Pathol 2003 Oct; 56(10): 721-4

Shabbir J, O'Sullivan JB, Mahmood S, Byrnes G

PHYLLODES TUMOR OF BREAST
J Coll Physicians Surg Pak 2003 Mar; 13(3): 170-1

Cowlam TE and Bucknall TE

CUTANEOUS ECTOPIC BREAST CALCIFICATION IN A HAEMODIALYSIS PATIENT
The Breast 2003, 12(5): 342-344

Duflos C, Plu-Bureau G, Thibaud E, Kuttenn F

BREAST DISEASES IN ADOLESCENTS
Endocr Dev 2004; 7:183-196

Baer HJ, Schnitt SJ, Connolly JL, et al

ADOLESCENT DIET AND INCIDENCE OF PROLIFERATIVE BENIGN BREAST DISEASE
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003 Nov; 12:1159-1167

Stehr KG, Lebeau A, Stehr M, Grantzow R

FIBROADENOMA OF THE BREAST IN AN 11-YEAR-OLD GIRL
Eur J Pediatr Surg 2004 Feb; 14(1): 56-59

Eroglu E, Irkkan C, Ozsoy M, Eroglu F

PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: CASE SERIES OF 40 PATIENTS
Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25(1): 123-125

Verslegers I, Tjalma W, Van Goethem M, et al

MASSIVE INFARCTION OF A RECURRENT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: MRI-FINDINGS
JBR-BTR 2004 Jan-Feb; 87(1): 21-22

Alper M, Parlak AH, Kavak A, Aksoy KA

BILATERAL MULTIPLE PILOLEIOMYOMAS ON THE BREAST
Breast 2004 Apr; 13(2): 146-148

Montagnese MD, Roshong-Denk S, Zaher A, Mohamed I, Staren ED

GRANULAR CELL TUMOR OF THE BREAST
Am Surg 2004 Jan; 70(1): 52-54

Haj M, Weiss M, Loberant N, Cohen I

INFLAMMATORY PSEUDOTUMOR OF THE BREAST: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
Breast J 2003 Sep-Oct; 9(5): 423-425

Cowlam TE, Bucknall TE

CUTANEOUS ECTOPIC BREAST CALCIFICATION IN A HAEMODIALYSIS PATIENT
Breast 2003 Oct; 12(5):342-344

Gabra HO, Morabito A, Bianchi A, Bowen J

GYNAECOMASTIA IN THE ADOLESCENT: A SURGICALLY RELEVANT CONDITION
Eur J Pediatr Surg 2004 Feb; 14(1): 3-6

Mammografia e diagnosi

* Servizio di Radiologia, Ospedale Torrette - Ancona

RECENSIONE A CURA DI G.M. GIUSEPPE*^{*}, C. LANZA*^{*}

Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wieand HS, Wolmark N, Fisher B

THE INCIDENCE OF LUNG CARCINOMA AFTER SURGERY FOR BREAST CARCINOMA WITH AND WITHOUT POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY. RESULTS OF NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT (NSABP) CLINICAL TRIALS B-04 AND B-06

Cancer October 2003; 98: 1362-1368

Questo studio valuta in modo retrospettivo quanti tumori polmonari sono insorti nelle pazienti arruolate in due grossi trial clinici per il carcinoma mammario (l'NSABP B-04 effettuato tra il 1971 e il 1974 e l'NSABP B-06 tra il 1976 e il 1984) nei quali le pazienti erano state trattate o con sola chirurgia o con chirurgia e radioterapia. Tutti i dati sono stati interpretati da due medici e le lesioni polmonari sono state confermate come tumori polmonari primitivi mediante biopsia o citologia escludendo le metastasi da carcinoma mammario.

Delle 1.665 donne sottoposte a mastectomia totale con o senza radioterapia, 23 (1,4%) hanno sviluppato un tumore polmonare primitivo, con un significativo aumento del numero di neoplasie nelle donne sottoposte a mastectomia totale con radioterapia ($p=0,029$) con un incremento statisticamente significativo dei tumori insorti omolateralmente alla lesione mammaria. Delle 1.850 donne trattate con nodulectomia con o senza radioterapia, 30 (1,6%) hanno sviluppato un tumore polmonare primitivo

senza una significativa differenza tra il gruppo sottoposto a radioterapia e quello sottoposto solo a chirurgia.

Gli autori analizzano i risultati alla luce delle diverse esperienze riportate in letteratura negli ultimi anni, giungendo alla conclusione che oggi con i nuovi protocolli e tecniche radioterapiche mirate a irradiare una quota sempre inferiore di polmone, l'incidenza di tumore polmonare dovrebbe essere inferiore a quella riportata in questi due studi.

Inoue M, Sano T, Watai R, et al

DYNAMIC MULTIDETECTOR CT OF BREAST TUMORS: DIAGNOSTIC FEATURES AND COMPARISON WITH CONVENTIONAL TECHNIQUES

AJR September 2003; 181: 679-686

Gli autori analizzano le caratteristiche Ct di 173 lesioni mammarie e il loro comportamento contrastografico confrontando poi l'efficacia di questa tecnica con la mammografia ed ecografia. Sono state arruolate per questo studio 149 donne con il sospetto mammografico ed ecografico di tumore mammario. Tutte hanno eseguito un esame Ct multidetettore trifasico (1,3 e 8 minuti dopo iniezione a bolo di contrasto non ionico); poi sono state sottoposte a resezione chirurgica con successiva conferma istologica.

I risultati ottenuti dimostrano che i margini e i contorni irregolari e spiculati sono le caratteristiche lesionali con il maggior valore predittivo positivo

per malignità (99%) mentre la curva densità-tempo non può essere considerato un parametro accurato in quanto, anche se un rapido *washout* ha una sensibilità del 91% e un alto valore predittivo positivo (93%) per malignità, la specificità e il valore predittivo negativo sono bassi (48% e 42%).

La Ct ha identificato 7 lesioni multifocali o multicentriche non diagnosticate con il precedente esame mammografico ed ecografico e in 11 casi è stata più accurata nella descrizione dell'invasione tumorale. La Ct nella pratica clinica potrebbe quindi trovare un proprio spazio nella fase preoperatoria per lo studio della multifocalità e multicentricità, per un più accurato bilancio dell'invasione tumorale e in tutti quei pazienti con lesioni mammarie indeterminate per fare diagnosi differenziale tra lesione maligna e benigna.

Burrak WE, Agnese DM, Povoski SP, et al

RADIOFREQUENCY ABLATION OF INVASIVE BREAST CARCINOMA FOLLOWED BY DELAYED SURGICAL EXCISION

Cancer 2003; 98: 1369-76

L'ablazione con radiofrequenza (Rfa) è una tecnica la cui efficacia nei tumori mammarie è ancora da valutare. Questo studio si propone di indagare la tollerabilità dei pazienti verso la Rfa e la sua capacità di trattare piccoli tumori, valutata mediante Mri ed esame istologico. Dieci pazienti con tumori di piccole dimen-

Chirurgia

RECENSIONE A CURA DI V. DISTANTE*, D. CASELLA*

sioni (<2 cm), ecograficamente ben visualizzati e diagnosticati mediante esame microistologico, sono stati arrotolati per questo studio pilota.

Tutti hanno eseguito un esame ecografico e di Mri prima e 1-3 settimane dopo l'ablazione entro 24 ore dall'intervento chirurgico. La Rfa è stata effettuata con guida ecografia in anestesia locale con una durata media di 13,8 minuti. In nessun caso ci sono state complicanze; la Mri post-ablazione non ha mostrato aree residue di *enhancement* ad eccezione di un caso in cui anteriormente alla lesione era ancora visibile un'area di presa di contrasto. Tutte le pazienti sono state sottoposte a escissione chirurgica e il successivo esame istologico in nove casi è risultato negativo per malignità o ha rilevato solo necrosi coagulativa con all'interno cellule tumorali. Nel restante caso è stato identificato tessuto tumorale residuo.

La Mri ha dimostrato un'ottima concordanza con l'esame istologico al contrario dell'ecografia che non ha mostrato differenze nelle lesioni prima e dopo il trattamento. Un limite per l'applicazione della Rfa è la presenza della componente intraduttale che deve essere esclusa dall'esame microistologico. Gli autori ipotizzano che in futuro la Rfa possa essere utilizzata come unico trattamento nei tumori di piccole dimensioni seguita da un esame di Mri dopo tre settimane per valutare l'eventuale presenza di tessuto tumorale residuo.

Simmons RM

ABLATIVE TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF BENIGN AND MALIGNANT BREAST DISEASE

J Am Coll Surg 2003 Aug; 197(2): 334-8

La diagnosi precoce, con l'avvento degli screening mammografici, ha permesso sempre più la scoperta di lesioni non palpabili di piccolo diametro. Negli ultimi decenni stiamo assistendo a una rivoluzione dell'approccio chirurgico di questa patologia. In particolare la biopsia del linfonodo sentinella e la radiolocalizzazione con Tc delle lesioni non palpabili ha offerto metodiche chirurgiche sempre meno invasive. In questo ambito si inseriscono le tecniche di ablazione, sperimentata nella patologia mammaria. Queste dovrebbero permettere la distruzione della massa tumorale con il minimo danno possibile senza cicatrici chirurgiche. L'intervento è generalmente eseguito in anestesia locale, in una singola seduta, in regime di day-hospital. Sono vari i tipi di tecnica a nostra disposizione. In questo articolo vengono descritte le tecniche con radiofrequenza, crioablazione, laser e microonde.

Nella maggior parte dei trial clinici che valutano queste metodiche è prevista:

1. la caratterizzazione biologica del tumore eseguita mediante *core biopsy* preoperatoria;
2. l'utilizzo di tecniche di imaging per la localizzazione delle lesioni da trattare;

3. l'ablazione della lesione neoplastica;
4. l'intervento chirurgico per verificare mediante esame istopatologico l'efficacia della procedura ablativa.

Ablazione con radiofrequenza

Questa tecnica permette di distruggere la massa solida attraverso la produzione di calore generato dal movimento di ioni. Dopo aver posizionato la sonda da 15-G sotto guida ecografica o stereotassica, vengono introdotti elettrodi contenenti sensori in grado di monitorare la temperatura. In genere devono essere raggiunti i 95°C in 5 minuti e poi viene mantenuta la temperatura per circa 15 minuti. Tale procedura viene seguita da un periodo di raffreddamento di un minuto. Al termine dell'ablazione viene eseguito il trattamento chirurgico. I dati presenti in letteratura non sono ancora significativi in quanto le casistiche sono alquanto limitate. Singletary ha ottenuto la completa ablazione nell'87% dei casi (n=30, Izzo nel 96% (n=26). I pochi insuccessi, secondo gli autori, erano dovuti a una errata selezione dei pazienti.

Crioablazione

La massa in questo caso viene distrutta con l'impiego del freddo. Dalla punta della sonda fuoriesce una *freezeball* generata da azoto o argon. Questo fronte d'urto può essere seguito in tempo reale con sonda ecografica che permette di guidare l'ablazione. Le temperature sono comprese tra -

160°C e 196°C. La durata dipende dal volume della massa. Non è richiesta in questo caso anestesia. Rand e Staren hanno trattato un solo caso ciascuno, senza successiva resezione chirurgica. Dopo un follow-up rispettivamente di 2 e 7 mesi le pazienti erano libere da malattia. Strokes ha invece dimostrato con la resezione chirurgica, dopo il trattamento, una completa ablazione della malattia nel 90% dei casi.

Ablazione laser

La distruzione del tessuto tumorale è effettuata tramite calore e la localizzazione della massa viene effettuata tramite ultrasuoni, stereotassi o risonanza magnetica.

La punta laser genera una temperatura fra gli 80°C e i 100°C che viene mantenuta per 15-20 minuti. Successivamente viene eseguita l'exeresi chirurgica. Due sono le casistiche di un certo rilievo presenti in letteratura: quella di Dowlatsahi e quella di Harms. Il primo ha ottenuto l'ablazione nel 67% dei casi (n=36), usando una guida stereotassica mentre il secondo, con una tecnica denominata Rodeo (*rotating delivery of excitation of resonance*) sotto guida Rm, ha ottenuto l'ablazione totale nel 60% (n=12) dei casi.

Ablazione con microonde

Questa tecnica si basa sul principio della maggior ricchezza di acqua del tessuto tumorale rispetto a quello sano. Il seno viene compresso tra due piatti di materiale acrilico e sotto guida ecografica viene localizzata la lesione. L'intervento chirurgico di mastectomia, eseguito da Gardner dopo l'ablazione tumorale con questa tecnica, ha dimostrato una riduzione nel 60% dei casi della massa tumorale (n=10).

Attualmente le tecniche di ablazione suscitano un grande interesse come trattamento chirurgico conservativo per la patologia mammaria benigna e maligna. A tutt'oggi molte sono ancora le problematiche non risolte.

L'ablazione dei fibroadenomi è, in questo momento, l'unica indicazione

prevista dalla Food and Drug Administration, al di fuori di trial clinici.

Nella selezione dei pazienti è stata posta grande attenzione alle caratteristiche di imaging delle lesioni e sono state trattate soltanto quelle nelle quali era possibile stabilire accuratamente la reale estensione. La maggior parte dei protocolli ha infatti incluso solamente piccoli carcinomi senza estesa componente in situ intraduttale e non multifocali né multicentrici. Sono state ovviamente escluse le pazienti sottoposte a terapie sistemiche neoadiuvanti. Non è ancora chiaro quale sia il diametro ottimale delle masse eteroplastiche da sottoporre a questi trattamenti, ne quali siano quelle più sensibili dal punto di vista istopatologico. Inoltre dovrà essere chiarito il controllo locale della malattia ottenuto con queste tecniche rispetto al trattamento chirurgico.

Tra gli effetti collaterali riportati sono stati segnalati ustioni della cute (in particolare con laser e radiofrequenza), liponecrosi e persistenza di massa solida palpabile nella mammella per alcuni mesi dopo il trattamento. Purtroppo in nessuna casistica analizzata è stato possibile ritrovare dati omogenei riguardo al follow-up e al risultato estetico. Riteniamo la valutazione di questo dato estremamente importante in quanto proprio il miglioramento del risultato estetico viene indicato come uno dei razionali di questi trattamenti.

Pur guardando con fiducia all'impiego delle tecniche di ablazione le reputiamo, al momento, in accordo con l'autore, utilizzabili soltanto nell'ambito di trial clinici controllati.

KirovaY

EUR. B. CANCER CONFERENCE
Abstract 329 March 18, 2004

Durante la 4th European Breast Cancer Conference, svoltasi a marzo ad Amburgo, è stato presentato un lavoro del gruppo nazionale francese con lo scopo di valutare se il trattamento convenzionale conservativo

(ampia exeresi seguita da radioterapia adiuvante sul corpo mammario) sia efficace anche nelle donne affette da carcinoma mammario iniziale ma portatrici di mutazione genetica BRCA1 o BRCA2.

Gli autori hanno condotto questo studio poiché la presenza di una mutazione genetica viene da molti autori considerata una variabile di esclusione per quanto riguarda il trattamento conservativo, se non un'indicazione a un trattamento chirurgico particolarmente aggressivo quale la mastectomia bilaterale. Sono state valutate 131 pazienti con 136 tumori in totale, che presentavano storia familiare positiva per carcinoma mammario, ovarico o entrambi; tutte erano state sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma infiltrante della mammella.

Le donne sono state sottoposte a follow-up periodico clinico e mammografico con lo scopo di rilevare l'incidenza delle recidive locali e dei tumori controlaterali. Le 131 donne con storia familiare positiva sono state confrontate con 261 donne con carcinoma della mammella e una storia familiare negativa. Gli autori hanno trovato una mutazione genetica (BRCA1 o BRCA2) nel 20,6% delle pazienti con storia familiare positiva. Questi carcinomi erano più frequentemente di grado III ed estrogeno-negativi rispetto alle neoplasie senza carrier genetico predisponente (p=0,005 per entrambi). Tutte le 392 pazienti sono state seguite con una mediana di follow-up pari a 8,75 anni.

Gli autori non hanno riscontrato alcuna differenza significativa nel tasso di recidive locali tra le donne portatrici di BRCA1 o BRCA2 e quelle di controllo. Le donne portatrici di mutazione genetica sviluppano più frequentemente una neoplasia controlaterale rispetto a quelle di controllo ($P=0,0003$) così come quelle con storia familiare positiva ma senza mutazione genetica rispetto alle donne di controllo ($p=0,0034$). Infine le donne con mutazione genetica hanno sviluppato più frequentemente un tumore controlaterale anche rispetto a quelle con storia familiare positiva ma senza alterazione genetica ($p=0,02$).

Pertanto Kirova conclude che le donne con tumore e alterazione genetica non presentano un rischio aumentato di recidiva locale dopo chirurgia conservativa rispetto agli altri tipi di neoplasie, sebbene presentino un aumentato rischio di carcinoma controlaterale. Perciò queste pazienti possono essere trattate con chirurgia conservativa seguita da radioterapia. Secondo gli autori il fattore più importante è l'età e il rischio di recidiva locale aumenta del 6% per ogni anno in meno della paziente.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Tabar L, Duff SW, Vitkas B, et al

THE NATURAL HISTORY OF BREAST CARCINOMA: WHAT HAVE WE LEARNED FROM SCREENING?
Cancer 1999, 86: 449–462

Jacobs TW, Siziopikou KP, Prioleau JE, et al

DO DIAGNOSTIC MARKER STUDIES ON CORE NEEDLE BIOPSY SPECIMENS OF BREAST CARCINOMA ACCURATELY REFLECT THE MARKER STATUS OF THE TUMOR?
Mod Pathol 1998, 11: 259–264

Tresserra F, Feu J, Grases P, et al

ASSESSMENT OF BREAST CANCER SIZE: SONOGRAPHIC AND PATHOLOGIC CORRELATION
J Clin Ultrasound 1999, 27: 485–491

Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, et al

PRE-OPERATIVE STAGING OF BREAST CANCER BY

PALPATION, MAMMOGRAPHY AND HIGH RESOLUTION ULTRASOUND
Ultrasound Obstet Gynecol 1993, 3: 185–190

Pierie JPEN, Perre CI, Levert LM, et al

CLINICAL ASSESSMENT, MAMMOGRAPHY AND ULTRASONOGRAPHY AS METHODS OF MEASURING THE SIZE OF BREAST CANCER: A COMPARISON.
Breast 1998, 7: 247–250

Yang WT, Lam WWM, Cheung H, et al

SONOGRAPHIC, MAGNETIC RESONANCE IMAGING, AND MAMMOGRAPHIC ASSESSMENTS OF PRE-OPERATIVE SIZE OF BREAST CANCER.
J Ultrasound Med 1997, 16: 783–790

D'Angelo PC, Gailiano DE, Rosemurgy AS

STEREOTACTIC EXCISIONAL BREAST BIOPSIES UTILIZING THE ADVANCED BREAST BIOPSY INSTRUMENTATION SYSTEM.
Am J Surg 1997, 174: 297–302

Hoey MF, Mulier PM, Shake JG

INTRATUMORAL ABLATION USING RADIOFREQUENCY ENERGY VIA SCREW-TIP CATHETER AND SALINE ELECTRODE.
Pacing Clin Electrophysiol 1995, 18: 917

Leveillee RJ, Hoey MF, Hulbert JC et al

ENHANCED RADIOFREQUENCY ABLATION OF CANINE PROSTATE UTILIZING A LIQUID CONDUCTOR: THE VIRTUAL ELECTRODE.
J Endourol 1996, 10: 5–11

SS Jeffrey, RL Birdwell, DM Ikeda et al

RADIOFREQUENCY ABLATION OF BREAST CANCER: A FIRST REPORT OF AN EMERGING TECHNOLOGY.
Arch Surg 1999, 134: 1064–1068

Izzo F, Thomas R, Delrio P et al

RADIOFREQUENCY ABLATION OF PRIMARY BREAST CANCER [ABSTRACT].
Proc Am Soc Clin Oncol 2000, 19: 80A

Ravikumar TS, Kane R, Cady B et al

A 5-YEAR STUDY OF CRYOSURGERY IN THE TREATMENT OF LIVER TUMORS.
Arch Surg 1991, 126: 1520–1523

Thomsen S

PATHOLOGIC ANALYSIS OF PHOTOTHERMAL AND PHOTOCHEMICAL EFFECTS OF LASER-TISSUE INTERACTIONS.
Photochem Photobiol 1991, 53: 825–836

Dowlatshahi K, Bangert JD, Haklin MF et al

PROTECTION OF FIBER FUNCTION BY PARA-AXIAL FLUID IN INTERSTITIAL LASER THERAPY OF MALIGNANT TUMORS.
Lasers Surg Med 1990, 10: 322–327

Harries SA, Amin Z, Smith ME et al

INTERSTITIAL LASER PHOTOCOAGULATION AS A TREATMENT FOR BREAST CANCER.
Br J Surg 1994; 81: 1617–1619

Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A et al

LASER THERAPY FOR BREAST CANCER: MR IMAGING AND HISTOPATHOLOGIC CORRELATION.
Radiology 1996, 200: 651–658

Milne PJ, Parel JM, Manns F et al

DEVELOPMENT OF STEREOTACTICALLY GUIDED LASER INTERSTITIAL THERMOTHERAPY OF BREAST CANCER: IN SITU MEASUREMENT AND ANALYSIS OF THE TEMPERATURE FIELD IN EX VIVO AND IN VIVO ADIPOSE TISSUE.
Lasers Surg Med 2000, 26: 67–75

Dowlatshahi K, Fan M, Shekarloo M et al

STEREOTACTIC INTERSTITIAL LASER THERAPY OF EARLY-STAGE BREAST CANCER.
Breast J 1996, 2: 304–311

Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE et al

STEREOTACTICALLY GUIDED LASER THERAPY OF OCCULT BREAST TUMORS. WORK IN PROGRESS REPORT.
Arch Surg 2000, 135: 1345–1352

Chirurgia plastica

* UO di Chirurgia Plastica, DICMI,
Università degli Studi- Genova

RECENSIONE A CURA DI E. RAPOSIO*

Avci G, Misirlioglu A, Eker G, Akoz T

MILD DEGREE OF POLAND'S SYNDROME
RECONSTRUCTION WITH CUSTOMIZED SILICONE
PROSTHESIS

Aesthetic Plast Surg. 2003, 27:112-5.

La sindrome di Poland consiste nell'assenza unilaterale del muscolo grande pettorale e nella presenza di sinbrachidattilia omolaterale, associate ad altre malformazioni della parete toracica e della mammella. La sindrome di Poland di grado moderato è caratterizzata da un'asimmetria delle mammelle con parziale ipoplasia del muscolo grande pettorale del lato affetto. Gli autori riportano il caso di un uomo di 19 anni con ipoplasia monolaterale della mammella e assenza del muscolo grande pettorale; in questo caso, la malformazione è stata trattata mediante impianto di una particolare protesi toracica in silicone, forgiata a misura dei deficit da riparare. Gli autori concludono che tale tecnica rappresenta una valida alternativa a procedure più complesse, quale la trasposizione di lembi miocutanei.

Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS

AREOLA-SPARING MASTECTOMY WITH IMMEDIATE
BREAST RECONSTRUCTION

Aesthetic Plast Surg. 2003, 51: 547-51.

Gli autori descrivono la loro esperienza (17 mastectomie in 12 pazienti) in merito alla tecnica di mastectomia *skin-sparing* con risparmio

dell'areola e ricostruzione mammaria immediata. Le mastectomie sono state effettuate per profilassi (n=10), per carcinoma duttale in situ (n=4) e per carcinoma infiltrante <2 cm (n=3). L'incisione chirurgica preferita è stata quella intra-areolare. Le mammelle sono state ricostruite mediante l'impianto di espansori tissutali (13 casi) o trasposizione di lembo miocutaneo di retto addominale (4 casi). Il risultato estetico finale è stato sempre eccellente mentre, a un follow-up di 20 mesi vi è stata una sola complicanza (infezione localizzata della ferita chirurgica). Gli autori osservano come tale tecnica, nei casi indicati, consenta di ottenere risultati favorevoli dal punto di vista sia oncologico sia estetico.

Kronowitz SJ, Robb GL, Youssef A, et al

OPTIMIZING AUTOLOGOUS BREAST
RECONSTRUCTION IN THIN PATIENTS

Plast Reconstr Surg. 2003, 112: 1768-78.

Gli autori descrivono la loro esperienza, maturata al MD Cancer Center di Houston, in merito all'utilizzo di lembi miocutanei di retto addominale abbinati a protesi nei casi di ricostruzione mammaria nei quali, per deficit tissutale della regione addominale delle pazienti, una ricostruzione mammaria soddisfacente risulta inattuabile trasponendo il solo lembo miocutaneo.

In questi casi la procedura standard, comprendente l'utilizzo di tes-

suti autologhi, è la trasposizione di un lembo miocutaneo di grande dorsale abbinato a protesi. Per questa ragione, gli autori hanno confrontato due gruppi di pazienti, operate o con la tecnica in oggetto (44 soggetti) o mediante trasposizione di lembo miocutaneo di gran dorsale + protesi (gruppo di controllo), valutando sia il risultato estetico finale sia il tasso di complicanze.

Il risultato estetico finale ottenuto è risultato, con una differenza statisticamente significativa, di gran lunga superiore nel gruppo di pazienti nelle quali era stato trasposto un lembo miocutaneo di retto addominale rispetto alle pazienti con lembo miocutaneo di gran dorsale. Parimenti, il tasso di complicanze era significativamente inferiore nelle pazienti nelle quali era stato trasposto un lembo miocutaneo di retto addominale (18%) rispetto al gruppo di controllo (34%). Gli Autori concludono osservando come la tecnica in oggetto (lembo miocutaneo + protesi) sia quindi da considerarsi una valida alternativa nelle pazienti con le problematiche descritte.

Biologia clinica e terapia medica

* Dipartimento Oncologico, Ospedale Civile
S. Andrea - La Spezia

RECENSIONE A CURA DI P. PRONZATO*

Recenti risultati di importanti studi clinici spingono a fare nuovamente il punto sulla chemioterapia adiuvante: non si sono ancora spenti gli echi delle affermazioni della Consensus Conference di St. Gallen (si veda anche l'articolo di A. Goldirsch sul n. 39/40 di *Attualità in Senologia*) e ora la pubblicazione di studi clinici soprattutto su nuovi inibitori dell'aromatasi (per quanto riguarda l'ormonoterapia) e taxani (per il versante della chemioterapia) offre al clinico nuove opzioni terapeutiche, almeno per situazioni cliniche particolari.

Antecedentemente all'introduzione nella pratica clinica dei taxani (paclitaxel e docetaxel) lo stato dell'arte per la chemioterapia adiuvante poteva essere riassunto nei seguenti punti, principalmente grazie al lavoro di R. Peto e dell'Early Breast Cancer Trialists Group:

- la chemioterapia migliora la sopravvivenza (la riduzione del rischio relativo essendo dell'ordine del 24%);
- la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia;
- la durata del trattamento non può essere inferiore a tre mesi e un solo ciclo perioperatorio dà risultati inferiori a un trattamento prolungato;
- i regimi contenenti antracicline sono superiori al Cmf.

A proposito dell'ultima affermazione, va ricordato che la superiorità dei regimi contenenti antracicline rispetto al Cmf è verificabile per regimi a tre farmaci (FacC, Cef), ma il proto-

collo ormai diffuso sia in Nord America sia in Europa consistente di quattro soli cicli di Ac (doxorubicina, ciclofosfamide) è sostanzialmente sovrapponibile in termini di sopravvivenza al Cmf per sei cicli, pur con differenze di tossicità e somministrazione molto grandi. In altri termini, per avere un risultato superiore al Cmf è necessario ricorrere a regimi includenti un'antraciclina e dotati di una discreta tossicità (non solo alopecia, ma anche tossicità midollare, rischio di cardiotoxicità o leucemia iatrogena).

Negli ultimi anni – limitandosi strettamente alla chemioterapia – la ricerca clinica si è addentratata nelle problematiche dell'incremento delle dosi, dell'impiego di nuovi agenti o di schemi di somministrazione differenti.

In particolare tre studi hanno riguardato la sequenza di quattro cicli di Ac e paclitaxel.

Nel primo studio (Henderson, 2003) sono stati aggiunti quattro cicli di paclitaxel alla dose di 175 mg/m² e all'analisi del marzo 2003, a un follow-up di oltre cinque anni, la riduzione relativa del rischio di morte è stata del 18%. Questa entità di vantaggio è analoga a quella osservata per i regimi includenti antracicline del tipo Cef o Fac rispetto al Cmf (e verosimilmente ai soli quattro cicli di Ac).

Nello studio Nsabp B-28 (Mamounous, 2003) presentato al convegno dell'American Society of Clinical Oncology tenutosi a Chicago, oltre 3.000 pazienti operate e con linfonodi istolo-

gicamente positivi sono state randomizzate a ricevere quattro Ac solamente oppure quattro Ac seguiti dal paclitaxel (quattro cicli alla dose di 225 mg/m²). È stata rilevata una differenza significativa a favore dell'aggiunta del taxano in termini di sopravvivenza libera da malattia a circa cinque anni (76% contro 72%). In entrambi gli studi l'aggiunta del paclitaxel non comportava importanti effetti tossici.

Lo studio Calgb 9741 (Citron, 2003) riguarda principalmente la ottimizzazione dello schema di somministrazione (polichemioterapia o monochemioterapia; intervalli convenzionali oppure intervalli accorciati in modo da ottenere una elevata *dose-density*): comunque il trattamento risultato migliore anche in termini di sopravvivenza globale è il regime *dose-dense* di quattro Ac seguiti dal paclitaxel.

Ancorchè in una analisi per sottogruppi dello studio di Henderson sia stata rilevata una differente efficacia nelle pazienti con recettori ormonali positivi e recettori ormonali negativi, complessivamente l'aggiunta dei taxani sembra funzionare indipendentemente dallo stato recettoriale, dall'impiego del tamoxifen in concomitanza, dal numero dei linfonodi positivi.

A questo punto – come sostiene autorevolmente M. Piccart – un trattamento siffatto può essere preso in considerazione, ovviamente per protocolli di ricerca, almeno sino a che l'impiego del paclitaxel non sarà approvato

ristiche biologiche di predire la risposta alla chemioterapia o a singoli farmaci chemioterapici, molta attesa è riposta nello studio del profilo genetico della cellula neoplastica, come già accade in alcuni centri: sulla base di dati importanti ma per ora limitati (Pustzai, 2003), differenti profili genetici predicono la risposta a differenti regimi chemioterapici (antracicline, taxani, eccetera).

O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, et al

REDUCED CARDIOTOXICITY AND COMPARABLE EFFICACY IN A PHASE III TRIAL OF PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HCL (CAELYX/DOXIL) VERSUS CONVENTIONAL DOXORUBICIN FOR FIRST LINE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER
Ann Oncol 2004; 15: 440-449

Harris L, Batist G, Belt R, et al

LIPOSOME-ENCAPSULATED DOXORUBICIN COMPARED WITH CONVENTIONAL DOXORUBICIN IN A RANDOMIZED MULTICENTER TRIAL AS FIRST LINE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CARCINOMA
Cancer 2002; 94: 25-36

Batist G, Ramakrishnan G, Rao GS, et al

REDUCED CARDIOTOXICITY AND PRESERVED ANTITUMOR EFFICACY OF LIPOSOME-ENCAPSULATED DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE COMPARED WITH CONVENTIONAL DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN A RANDOMIZED MULTICENTER TRIAL OF METASTATIC BREAST CANCER
J Clin Oncol 2001; 19: 1444-1454

Le antracicline rappresentano un presidio farmacologico fondamentale per il trattamento del carcinoma mammario sia per la fase metastatica sia in fase adiuvante. Il problema principale per l'applicazione delle antracicline è costituito dalla cardiotoxicità: essa si manifesta come una cardiomiopatia cronica, poco responsiva ai trattamenti e spesso letale e la ricerca è stata molto attiva nel tentativo di individuare modalità di cardioprotezione diverse da quella della limitazione della dose cumulativa. Ciò è molto importante alla luce delle più estese indicazioni delle antracicline (fase adiuvante e neoadiuvante), alla opportunità di impiegarle in pazienti

per la fase adiuvante anche in Europa.

Prescindendo dall'aspetto registrativo, si può tracciare sin d'ora il profilo della paziente più idonea per un trattamento con taxani in adiuvante: premenopausale, linfonodi positivi, marcatori biologici (grading, HER-2, indici di proliferazione) sfavorevoli.

La straordinaria serie di possibilità terapeutiche per il trattamento precauzionale ci spinge infine a risottolineare i concetti di riduzione del rischio relativo e assoluto. I trattamenti anti-neoplastici adiuvanti in generale riducono il rischio relativo di ricaduta e morte indipendentemente dalla categoria prognostica di partenza: certamente una riduzione del rischio relativo del 20% ha – in termini assoluti – un significato assai differente se applicata a pazienti a buona prognosi (80% di sopravvivenza senza trattamento) o a cattiva prognosi (40% di sopravvivenza senza trattamento): nel primo caso la riduzione del rischio assoluto è del 4% e nel secondo caso del 12%. Orbene, nel caso dell'aggiunta di un nuovo trattamento rispetto a quello considerato standard (proprio come per l'aggiunta del paclitaxel) è bene considerare anche il calcolo della riduzione del rischio assoluto, tenendo presente che la tossicità aggiuntiva (nel caso specifico per fortuna contenuta) si distribuisce su tutte le pazienti e non solo sulle poche che dal nuovo trattamento vengono salvate.

Ovviamente, anche riflettendo sulla scarsa capacità di singole caratte-

con caratteristiche sfavorevoli per lo sviluppo della cardiotoxicità (età avanzata, malattie cardiovascolari concomitanti o preesistenti) o anche alla necessità di reimpiantare nella fase metastatica i farmaci già impiegati in fase adiuvante.

Del tutto recentemente è stato pubblicato un nuovo articolo sull'antracicline liposomiale peghilata (Caelyx) (O'Brien, 2004). I liposomi sono costituiti da un doppio strato lipidico che forma una vescicola sferica all'interno della quale, in ambiente acquoso, viene veicolato il farmaco. I liposomi possono essere peghilati o non peghilati. I liposomi peghilati presentano un rivestimento polimerico di polietilenglicole e hanno un diametro di circa 60 nm: a causa di queste caratteristiche non vengono riconosciuti e fagocitati dai macrofagi, ma possono attraversare le fenestrate dei capillari tumorali e cutanei (tanto da trovare una specifica indicazione nel sarcoma di Kaposi). I liposomi non peghilati hanno un diametro più grande, di 180 nm, vengono fagocitati dai macrofagi e possono attraversare le interruzioni dei capillari patologici.

Sono state sperimentate nel carcinoma mammario sia la doxorubicina liposomiale peghilata sia la doxorubicina liposomiale non peghilata, entrambe risultando meno cardiotoxiche di quella convenzionale. Tra le ragioni per spiegare la minore cardiotoxicità va ricordata la modificazione della farmacocinetica con la mancan-

za di picchi di concentrazione (in relazione con il danno cardiaco).

Nello studio di O'Brien oltre 500 pazienti sono state randomizzate a ricevere la doxorubicina a 60 mg/m² ogni tre settimane o la doxorubicina liposomiale peghilata alla dose di 50 mg/m² ogni 28 giorni. Lo studio era concepito per verificare una minore cardiotossicità a parità di attività antitumorale. I risultati concernenti l'attività erano sovrapponibili nei due bracci di trattamento, con sopravvivenza di 21 e 22 mesi rispettivamente. Il profilo di tossicità è risultato estremamente differente: la doxorubicina convenzionale è risultata significativamente più cardiotossica con 48 episodi contro 10 (sulla base della riduzione della frazione di eiezione del ventricolo di sinistro valutata con l'angiocardioscintigrafia); era significativa anche la differenza in termini di cardiotossicità clinica (con segni e sintomi). Di particolare interesse è il fatto che il vantaggio persiste quando si considerino gruppi di paziente a rischio per età, precedente trattamento con antracicline o altri fattori di rischio cardiologico. Anche altri effetti tossici si presentano con diversa incidenza per i due farmaci: l'alopecia e l'emesi erano significativamente meno frequenti con la doxorubicina liposomiale, che viceversa presenta una specifica tossicità cutanea, la eritrodissiestesia palmo-plantare (*palmar-plantar erythodysaesthesia*, Ppe). Risultati interessanti sono stati osservati anche con la doxorubicina liposomiale non peghilata (Batist, 2001; Harris, 2002).

La disponibilità delle antracicline liposomiali amplia il ventaglio di possibilità terapeutiche per il carcinoma mammario metastatico e permette di considerare le antracicline anche per le molte pazienti che hanno già ricevuto questa classe di farmaci in fase adiuvante, sempre in maggior numero anche in relazione alle indicazioni della recente Consensus Conference di St. Gallen.

Sotto questo aspetto alcuni fatti sono clinicamente rilevanti:

- un recente trattamento con antraci-

cline e una rapida progressione successiva significano verosimilmente una refrattarietà a questa classe di farmaci;

- un intervallo prolungato – come più spesso è riscontrabile – tra la conclusione della chemioterapia adiuvante e la progressione non esclude la persistenza di un certo grado di sensibilità ai farmaci già impiegati;
- nel reimpiego delle antracicline bisogna comunque tenere conto del dosaggio cumulativo e quindi del rischio di sviluppare cardiotossicità;
- in alcuni casi la risposta può essere mantenuta con la prosecuzione della terapia in atto, tra l'altro considerando che in alcuni studi e in una meta-analisi un periodo prolungato di trattamento chemioterapico determina migliori risultati in termini di tempo a progressione e sopravvivenza;
- gli studi con antracicline sono per lo più realizzati in pazienti che non hanno fattori di rischio per la cardiotossicità, ma la maggior parte delle pazienti osservate nella pratica clinica presentano comorbidità o pregressi trattamenti (radioterapia, antracicline in fase adiuvante) che rendono più probabile la comparsa di eventi cardiaci.

Ovviamente, poiché gli studi con farmaci potenzialmente cardiotossici (trastuzumab, taxani) sono risultati particolarmente favorevoli, pare opportuno realizzare sperimentazioni cliniche che verifichino fattibilità ed efficacia di associazioni in cui l'antraciclina convenzionale è sostituita dall'antraciclina liposomiale. Per esempio le antracicline sono oggi escluse dalla combinazione con trastuzumab nonostante i vantaggi in attività antitumorale, a causa della cardiotossicità molto maggiore: sperimentazioni sono in corso con le antracicline liposomiali.

La incurabilità della situazione metastatica non deve far sottovalutare l'opportunità della protezione dalla cardiotossicità degli agenti antitumorali, considerando anche la relativamente lunga sopravvivenza e la necessità di preservare la qualità di vita di queste pazienti.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al

IMPROVED OUTCOMES FROM ADDING SEQUENTIAL PACLITAXEL BUT NOT FROM ESCALATING DOXORUBICIN DOSE IN AN ADJUVANT CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR PATIENTS WITH NODE-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER
J Clin Oncol 2003; 21: 976-983

Mamounous EP, Bryant J, Lembersky BC, et al

PACLITAXEL (T) FOLLOWING DOXORUBICIN/CYCLOPHOSPHAMIDE (AC) AS ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR NODE POSITIVE BREAST CANCER: RESULTS FROM NSABP B-28
Proc Am Soc Clin Oncol 2003: abstract 12

Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al

RANDOMIZED TRIAL OF DOSE-DENSE VERSUS CONVENTIONALLY SCHEDULED AND SEQUENTIAL VERSUS CONCURRENT COMBINATION CHEMOTHERAPY AS POSTOPERATIVE ADJUVANT TREATMENT OF NODE-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER: FIRST REPORT OF INTERGROUP TRIAL C9741/CANCER AND LEUKEMIA GROUP B TRIAL 9741
J Clin Oncol 2003; 21: 1431-1439

Pustzai L, Ayers M, Simmans FW, et al

EMERGING SCIENCE; PROSPECTIVE VALIDATION OF GENE EXPRESSION PROFILING-BASED PREDICTION OF COMPLETE PATHOLOGIC RESPONSE TO NEO-ADJUVANT PACLITAXEL/FAC CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER
Proc Am Soc Clin Oncol 2003: abstract 1

Radioterapia

RECENSIONE A CURA DI L. LOZZA*

Gao X, Fisher SG, Emami B

RISK OF SECOND PRIMARY CANCER IN THE CONTROLATERAL BREAST IN WOMEN TREATED FOR EARLY-STAGE BREAST CANCER: A POPULATION-BASED STUDY

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1038 - 1045

Il carcinoma della mammella controlaterale è la più frequente seconda neoplasia riscontrata tra le donne trattate per neoplasia mammaria. In letteratura sono disponibili dati relativi alla sua incidenza, variabile dall'1,2% al 14% nelle diverse casistiche, mentre poco materiale fa riferimento ai possibili fattori di rischio: in particolare rimane incertezza sul possibile impatto della radioterapia effettuata per la cura della prima neoplasia mammaria sullo sviluppo di un carcinoma controlaterale.

In questo lavoro, gli autori attingono al data base Seer (Surveillance, Epidemiology and End Results), analizzando una casistica di 134.501 pazienti trattate dal 1973 al 1996 allo scopo di identificare incidenza e possibili fattori di rischio per carcinoma mammario controlaterale.

I risultati evidenziano una neoplasia controlaterale in 5.679 pazienti (4,2% con un rischio cumulativo del 6,1%, 9,1% e 12% rispettivamente a 10, 15 e 20 anni dal primo trattamento. Per quanto riguarda i fattori di rischio, nell'analisi multivariata, l'età >55 anni, l'etnia nera e l'istotipo midollare sono risultati associati a un aumento del rischio.

Un commento a parte merita la radioterapia quale potenziale fattore di rischio: è infatti noto che durante l'irradiazione della regione mammaria, la mammella controlaterale riceve una percentuale di dose, generalmente compresa tra l'1 e l'8% della dose erogata, in funzione dei volumi irradiati, della tecnica adottata e delle condizioni anatomiche della paziente.

Gli autori segnalano un aumento del 14% del rischio di cancro controlaterale correlato alla pregressa radioterapia, che si evidenzia quando i tempi di follow-up superano i 5 anni, in particolare nelle pazienti di età <45 anni e >55 anni al momento della diagnosi della prima neoplasia mammaria. L'aumento assoluto del rischio è stimato dello 0,5%, 1,3% e 1,6% rispettivamente a 10, 15 e 20 anni. Questi dati vanno interpretati con cautela: l'incremento del rischio correlato alla radioterapia rimane di minima entità. Inoltre, nella pianificazione della radioterapia della mammella è regola ridurre il più possibile la dose all'organo controlaterale.

Queste considerazioni supportano le scelte terapeutiche convenzionali e non impongono variazioni dei programmi dove sia previsto un trattamento radiante.

Fortin A, Dagnault A, Larochelle M, Trinh ThucVu T

IMPACT OF LOCOREGIONAL RADIOTHERAPY IN NODE-POSITIVE PATIENTS TREATED BY BREAST-

CONSERVATIVE TREATMENT

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56: 1013 - 1022

Il trattamento radiante dei linfonodi regionali dopo chirurgia conservativa è ancora fonte di dibattito: una recente analisi del *pattern of care* per pazienti trattate prima del 1995 evidenzia che la radioterapia sulle stazioni linfonodali veniva condotta nell'8,9% delle pazienti con 1-3 linfonodi positivi e nel 41% delle pazienti con più di 3 linfonodi positivi.

Gli studi randomizzati attualmente in corso focalizzeranno il ruolo della radioterapia nelle pazienti N+, ma avranno bisogno di tempi di follow up relativamente lunghi con risultati disponibili nell'ordine di anni.

Gli autori presentano i risultati di uno studio retrospettivo condotto su 1.368 pazienti negli anni 1972-1997, allo scopo di evidenziare l'impatto della radioterapia locoregionale (sovracclavare e all'ascella) in pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per neoplasie T1-T2, N+. In 896 pazienti la radioterapia è stata erogata solo alla mammella, nelle restanti 472 anche sulle stazioni linfonodali. Il controllo locoregionale a 10 anni era del 91% per il primo gruppo e del 97% per il secondo (p=0,004). Anche questo studio dimostra come la radioterapia sulle stazioni di drenaggio riduca in modo significativo il rischio di ripresa locoregionale, in particolare nelle pazienti con più di 3 linfonodi positivi, nelle quali il rischio cala del 50%.

Non si è invece dimostrata una riduzione della metastatizzazione a distanza. Pertanto, nelle pazienti con N+ >3 viene raccomandata l'irradiazione mentre nelle pazienti con N+ 1-3 viene suggerito di indicare il trattamento dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale, tenuto conto delle potenziali tossicità correlate alla radioterapia.

Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al

UNDERTREATMENT STRONGLY DECREASES PROGNOSIS OF BREAST CANCER IN ELDERLY WOMEN
JCO 2003;21:3580 - 3587

Si osservano talora indicazioni al trattamento delle neoplasie mammarie in donne anziane che differiscono sostanzialmente da quanto raccomandato per pazienti più giovani: i trattamenti sono spesso influenzati da considerazioni generiche ("si tratta di neoplasie meno aggressive", "la spettanza di vita è breve", "questa paziente non è in grado di sopportare le cure"), scollate da reali valutazioni della compliance, delle comorbidità, delle situazioni logistiche e famigliare della paziente anziana.

Diagnosi tardive, inquadramenti insufficienti e scelte terapeutiche molto eterogenee, spesso poco aggressive non sono eccezionali.

Gli autori di questa pubblicazione riportano un'analisi condotta su una casistica di 407 pazienti di età ≥ 80 anni trattate negli anni 1989-

1999: nel 12% dei casi le pazienti non sono state trattate e nel 32% è stato somministrato solo Tam. La chirurgia è stata offerta al 56% dei casi: nel 7% come sola chirurgia conservativa, nel 33% come mastectomia radicale, nel 14% come chirurgia conservativa associata a terapie adiuvanti e nel 2% come miscellanea.

Viene riportata la sopravvivenza a 5 anni per queste pazienti: 46% quando non trattate, 51% per le pazienti a cui si è somministrato solo Tam, 82% per le pazienti sottoposte a mastectomia radicale e 90% per le pazienti trattate con chirurgia conservativa e terapie adiuvanti.

Circa la metà delle pazienti ha ricevuto un trattamento subottimale con conseguente eccesso di mortalità per neoplasia mammaria.

L'astensione dal trattamento non è stata sempre giustificata da ragioni cliniche: l'età di per sé ha rappresentato un forte fattore condizionante la scelta.

Sono oggi molte le segnalazioni in letteratura relative alla buona tolleranza delle pazienti anziane a trattamenti convenzionali, dove è prevista anche la radioterapia.

Ovviamente, le scelte terapeutiche andranno calibrate tenendo conto delle condizioni generali della paziente e delle reali possibilità logistiche: pur adattate alle situazioni specifiche, le cure offerte dovranno essere comunque le migliori possibili, nel rispetto di standard terapeutici validati.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Hoeller U, Kuhlmeier A, Bajrovic A, et al

COSMESIS FROM THE PATIENT'S AND THE DOCTOR'S VIEW
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 345 - 354

Woodward WA, Strom EA, McNeese MD, et al

CARDIOVASCULAR DEATH AND SECOND NON-BREAST CANCER MALIGNANCY AFTER POSTMASTECTOMY RADIATION AND DOXORUBICIN-BASED CHEMOTHERAPY
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 327 - 335

Qualità di vita

RECENSIONE A CURA DI A. COLA* E G. MARTINO*

In questo numero abbiamo selezionato tre lavori europei sugli aspetti estetici. Non sono particolarmente innovativi, ma testimoniano il desiderio di comprendere la soddisfazione delle donne riguardo al seno che rimane dopo i nostri interventi di chirurgia conservativa e ricostruttiva (abbinati o meno a radio/chemio/ormonoterapia).

Vi suggeriamo infine un lavoro nordamericano su un parametro del tutto inusuale nei nostri studi clinici, la spiritualità.

Tallet AV, Salem N, Moutardier V, et al

RADIOTHERAPY AND IMMEDIATE TWO-STAGE BREAST RECONSTRUCTION WITH A TISSUE EXPANDER AND IMPLANT: COMPLICATIONS AND ESTHETIC RESULTS
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Sept 1; 57(1): 133-42

Gli autori hanno voluto registrare le complicanze, i fallimenti protesici e i risultati estetici delle donne sottoposte a ricostruzione mammaria immediata con expander/impianti a cui erano stati successivamente prescritti trattamenti adiuvanti.

Hanno rivalutato 77 donne sottoposte a ricostruzione immediata con expander/impianto tra il 1999 e il 2000. Le complicanze sono state annotate usando il *Common Toxicity Criteria*, versione 2; i risultati estetici usando il giudizio dei medici. La mediana del follow-up è risultata di 25 mesi.

Delle 77 pazienti, 55 avevano ricevuto Rt adiuvante. In queste le

complicanze sono risultate significativamente più alte rispetto al gruppo delle non irradiate (51% nelle Rt vs 14% nelle non Rt; $p=0,006$). Chi aveva dovuto affrontare anche la chemioterapia (Ct) presentava maggiori complicanze (54% con Cmt vs 25% senza Cmt; $p=0,02$).

La ricostruzione mammaria è fallita nel 21% delle pazienti (24% nelle Rt vs 9% nelle non-Rt; $p=0,1$). Nelle donne che avevano ricevuto Rt + Ct il fallimento della ricostruzione risultava maggiore (34% con Ct vs 6% senza Ct, $p=0,005$).

La terapia con Tam non comportava complicanze significative (45% nelle Tam vs 39% nelle non-Tam; $p=0,15$) né fallimenti protesici (21% nelle Tam vs 23% nelle non-Tam; $p=0,79$).

I risultati estetici erano accettabili nel 60% dei casi.

Commento

La ricostruzione mammaria immediata con expander/impianti è sempre più proposta dai medici e richiesta dalle donne. Tuttavia le complicanze inerenti le successive terapie complementari devono far riflettere sulla proposta iniziale, soprattutto se le donne dovranno essere sottoposte a Rt. Questa triplica il rischio di fallimento e le complicanze della ricostruzione con expander/impianti, non solo a giudizio degli autori francesi, ma anche dei chirurghi oncoricostruttivi italiani, europei e americani.

Hoeller U, Kuhlmeier A, Bajrovic A, et al

COSMESIS FROM THE PATIENT'S

AND THE DOCTOR'S VIEW

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Oct 1; 57(2): 345-54

Gli autori hanno voluto indagare sulle prospettive a lungo termine della cosmesi nelle donne trattate per tumore al seno e confrontarle con il giudizio dei medici.

Attraverso un questionario strutturato è stata valutata la soddisfazione delle donne riguardante l'aspetto fisico in generale e la situazione locale del seno dopo tumorectomia e radioterapia. Altrettanto è stato richiesto ai medici.

Sono state esaminate 287 pazienti operate ed irradiate tra il 1981 e il 1995. Il follow-up è stato di 8 anni. 161 pazienti sono rimaste soddisfatte del risultato estetico raggiunto; 73 lo hanno ritenuto accettabile e 25 l'hanno giudicato scarso; 89 pazienti hanno notato nel tempo cambiamenti evidenti nell'aspetto.

Le lamentele più frequenti riguardavano le cicatrici, giudicate grosse ed estese. Dall'altra parte i medici hanno reputato l'effetto locale ed estetico meno favorevolmente attribuendo un giudizio soddisfacente a 150 donne e scarso a 43. Erano ritenute di scarsa soddisfazione le fibrosi severe; meno importanti sembravano le discromie del seno o il residuo cicatriziale. La correlazione degli indici

tra pazienti e medici a livello estetico è risultata modesta.

La valutazione cosmetica, concludono gli autori tedeschi, è dunque soggettiva.

Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al

BETTER COSMETIC RESULTS AND COMPARABLE QUALITY OF LIFE AFTER SKIN-SPARING MASTECTOMY AND IMMEDIATE AUTOLOGOUS BREAST RECONSTRUCTION COMPARED TO BREAST CONSERVATIVE TREATMENT

Br J Plast Surg 2003 Jul; 56 (5): 462-70

Gli autori premettono che la chemioterapia primaria (Pct) può essere usata per facilitare la chirurgia conservativa del seno (Bcs). I risultati estetici sono influenzati dalla dimensione del tumore residuo in relazione al volume della mammella. Dopo mastectomia, la ricostruzione immediata del seno (Ibr) con tessuto autologo porta a eccellenti risultati estetici ed è stato dimostrato essere sicura nelle persone con tumore al seno.

Gli autori hanno quindi valutato il miglioramento totale, l'intervallo libero da malattia, la qualità di vita, l'immagine corporea e i risultati estetici attraverso questionari (Medical Outcomes Study, Health-Related Quality of Life, Short Form Health Status Survey-36) e strumenti specifici. Le donne esaminate erano state sottoposte – previa Pct – a Bcs, a *skin sparing mastectomy* (Ssm) e ricostruzione imme-

diata del seno con lembo autologo (Ibr). Tutte le pazienti hanno dimostrato di avere *score* fisici e mentali simili a quelli della popolazione generale, eccetto che per lo *score* della vitalità che è risultato più basso. Tra i due gruppi non ci sono state differenze. La maggior parte delle pazienti si è ritenuta soddisfatta del seno trattato. I questionari sulla qualità di vita producevano gli stessi risultati sia nella Bcs sia nella Ssm + Ibr, ma la cosmesi, a giudizio del team clinico, era migliore dopo Ssm + Irb ($p < 0,0001$).

Gli autori belgi concludono che alle donne devono essere offerte entrambe le opzioni.

Albaugh JA

SPIRITUALITÀ AND LIFE-THREATENING ILLNESS: A PHENOMENOLOGIC STUDY

Oncol Nurs Forum 2003 Jul-Aug; 30 (4); 593-8

La conclusione di questo lavoro è che gli infermieri (perché solo loro?) necessitano di conoscenze sulla spiritualità dei pazienti e che dovrebbero andare incontro ai bisogni spirituali dei pazienti, cercando di inserire spazi e tempi per le pratiche specifiche.