

Laboratorio

* Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore, Azienda Ulss 12 – Venezia
 ** Unità Operativa Ricerca Traslazionale, Dipartimento Oncologia Sperimentale e Laboratori, 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. G. DAIDONE**, M. DE BORTOLI***, M. GION*, A. PARADISO****

Wiebe JP, Lewis ML, Cialacu V, Palack KJ, Zhang G

THE ROLE OF PROGESTERONE METABOLITES IN BREAST CANCER: POTENTIAL FOR NEW DIAGNOSTICS AND THERAPEUTICS

J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 202-208

Liang Y, Wu J, Stancel GM, Hyder SM

P53-DEPENDENT INHIBITION OF PROGESTIN-INDUCED VEGF EXPRESSION

IN HUMAN BREAST CANCER CELLS

J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 173-182

Nei due numeri precedenti della Rassegna della Letteratura di *Attualità in senologia* abbiamo selezionato articoli relativi alle relazioni fra steroidi e tumori della mammella. Come è noto, gli steroidi rappresentano in questa neoplasia un caposaldo storico, sia dal punto di vista della ricerca biologica, sia per le significative implicazioni cliniche. Oggi nuove tecnologie e nuovi approcci di metodologia di studio consentono di riconsiderare le relazioni fra steroidi e carcinoma della mammella in modo approfondito e integrato.

Nella Rassegna del numero 44 di *AIS* (gennaio-marzo 2005) abbiamo selezionato un articolo (Pasqualini *JR Biochim Biophys Acta* 2004) sui sistemi enzimatici responsabili del metabolismo intracellulare degli estrogeni che sembrano avere un ruolo significativo nella modulazione della concentrazione locale di tali ormoni. Anche in questo numero citiamo alcuni articoli relativi a tale argomento che

continua a rimanere di primario interesse, anche per i potenziali risvolti terapeutici. In particolare, l'articolo di Pasqualini e Chetrite (segnalato nella selezione bibliografica in coda a questo commento) valuta nel tessuto di carcinoma della mammella il ruolo delle solfatasi, che convertono gli estrogeno solfati inattivi in estrogeni biologicamente attivi, e delle solfo-transferasi responsabili del processo inverso. Gli autori ricordano che la solfatase pathway trasforma gli estrogeno-solfati in estradiolo biologicamente attivo, con una resa 100-500 volte superiore rispetto a quella della aromatase pathway.

L'articolo di Vihiko et al studia, sia nel tessuto mammario normale sia nel tumore, l'espressione di tre diverse forme della 17 beta-idrossisteroidi deidrogenasi (tipo 1, tipo2 e tipo 5). Gli autori mostrano che l'espressione del tipo 5 è prevalente nel carcinoma mammario rispetto al tessuto normale; inoltre, un'aumentata espressione nel carcinoma del tipo 5 sarebbe associata a una prognosi peggiore.

L'articolo di Luu-The et al, sempre segnalato nella selezione bibliografica, presenta una riclassificazione dei tessuti steroidogenici basata sulla determinazione quantitativa dei diversi enzimi coinvolti, ottenuta grazie a una metodologia di Real Time PCR messa a punto dagli autori e che consente la determinazione dell'mRNA con alta sensibilità e specificità. Anche questi autori mettono in rilievo il

ruolo delle solfo-transferasi nei tessuti periferici (mammella, prostata eccetera) come sistema di protezione verso un eccesso di esposizione locale agli estrogeni.

Nella Rassegna della Letteratura del numero 45 di *AIS* (aprile-giugno 2005) abbiamo invece selezionato articoli che valutavano il rapporto fra ormoni endogeni e rischio di neoplasia mammaria. Tale argomento si embri- ca con il precedente e lo completa analizzando le relazioni fra ormoni steroide e cancro mammario da un punto di vista epidemiologico.

In questo numero abbiamo voluto prendere in considerazione un altro ormone steroidei chiave nel cancro della mammella, il progesterone. In particolare, abbiamo selezionato due articoli che mostrano come il progesterone e, più in generale, i progestinici, abbiano un ruolo articolato e complesso nel controllo della crescita del carcinoma della mammella e, possibilmente, nello sviluppo della malattia. Il primo articolo selezionato, Wiebe JP et al, riguarda il ruolo a livello tissutale dei metaboliti del progesterone. Evidenze recenti mostrano infatti che il 5 alfa-pregnano e il 4-pregnene, appunto due metaboliti del progesterone, agiscono come regolatori della crescita in linee cellulari di carcinoma della mammella sia estrogeno responsive sia estrogeno non responsive. In particolare, il 5 alfa-pregnano e il 4-pregnene avrebbero funzioni opposte: il primo stimolando e il secondo ini-

bendo la proliferazione cellulare nonché il distacco e la mobilità delle cellule neoplastiche. L'azione dei due metaboliti avverrebbe mediante modulazione del citoscheletro e delle molecole di adesione, e si realizzerebbe attraverso il coinvolgimento di specifici e separati recettori di membrana, operando sulla MAP kinase pathway.

Nel tessuto del carcinoma della mammella il tasso di conversione del progesterone a 5 alfa-pregnano è aumentato mentre, al contrario, la conversione del progesterone a 4-pregne è ridotta; ciò è dovuto a variazioni di espressione genica o di attività di diversi enzimi deputati al metabolismo del progesterone (5 alfa-reduttasi, 3 alfa-idrossisteroidi ossidoreduttasi e 20 alfa-idrossisteroidi ossidoreduttasi). Secondo i dati presentati nell'articolo selezionato, lo sviluppo del cancro della mammella sembra quindi, almeno in parte, regolato dalla modulazione, a livello del tessuto tumorale, della concentrazione di metaboliti del progesterone caratterizzati da azioni stimolanti o inibenti la crescita tumorale.

Il secondo articolo selezionato (Liang Y) riguarda invece l'interazione del progesterone con altre molecole chiave nella regolazione delle funzioni della cellula tumorale. Gli autori avevano precedentemente riportato che la somministrazione di progestinici naturali o sintetici incrementava, sia a livello di mRNA sia di proteina, l'espressione del Vegf, in maniera dipendente dal recettore del progesterone (Pr), in alcune linee cellulari di carcinoma della mammella che esprimono il Pr (T47-D), ma non in altre ugualmente Pr positive (ZR-75 e MCF-7), o in linee Pr negative (MDA-MB-231). Questi dati suggerivano che fattori diversi dal recettore del progesterone potessero essere coinvolti nella regolazione progesterone-dipendente del Vegf. Gli autori hanno così valutato in modo più estensivo nove linee cellulari di carcinoma della mammella Pr positive, riscontrando che i progestinici inducevano il Vegf nelle tre linee che erano prive della p53 wild-type (T47-

D, BT-474, HCC-1428), ma non sortivano tale effetto nelle linee che esprimevano la p53 wild-type. Le T47-D e le BT-474 esprimevano p53 mutata, mentre la p53 era assente nelle HCC-1428. L'antiprogestinico RU-486 inibiva l'induzione del Vegf stimolata dai progestinici nelle T47-D e nelle BT-474, ma non nelle HCC-1428. Agonisti e antagonisti del recettore per l'estrogeno e del Pr inducevano invece la produzione del Vegf nelle HCC-1428, effetto che veniva parzialmente bloccato dall'antiestrogeno ICI-182,780. L'induzione del Vegf da parte dei progestinici veniva completamente inibita da PRIMA-1-activated p53 in tutte le linee cellulari. L'induzione del Vegf da parte dei progestinici veniva anche inibita dalla trasfezione delle T47-D con p53 wild-type.

I risultati di questo studio sostengono l'ipotesi che la p53 wild-type inibisca l'induzione del Vegf da parte dei progestinici e pongono il sistema progesterone in una posizione chiave di un possibile nuovo meccanismo di controllo della angiogenesi.

Anche l'articolo di Bentrari F. et al, riportato nella selezione bibliografica, pone il sistema progesterone all'interno di un meccanismo molto articolato di controllo della crescita e della aggressività del carcinoma della mammella. Gli autori avevano in precedenza identificato una correlazione tra la presenza di nitric oxide synthase II (NOSII) e la produzione di nitric oxide (NO). Gli autori hanno ora valutato gli effetti del progesterone e del 17 beta-estradiolo sull'espressione della NOSII in linee cellulari di carcinoma della mammella MCF7. Per indurre la trascrizione dell'enzima è necessaria una miscela di citochine (Tnf-alpha, Il-beta, and Ifn-gamma); in assenza di tali citochine né l'estrogeno né il progesterone sono in grado di attivare la trascrizione. Tuttavia, il progesterone, ma non l'estrogeno, potenzia la trascrizione indotta dalle citochine, principalmente attraverso una cooperazione con l'Ifn-gamma. L'incremento di NO indotto dall'aggiunta del progesterone alla miscela di citochine au-

menta significativamente il tasso di morte cellulare dovuta prevalentemente all'apoptosi, rispetto all'effetto indotto dalle sole citochine.

Un altro studio riportato nella selezione bibliografica (Kato S et al) riporta il possibile ruolo del progesterone nella stimolazione della crescita neoplastica. Gli autori dimostrano infatti che il Tissue Factor (Tf), che dà inizio alla cascata di eventi della via estrinseca della coagulazione ed è associato alla diffusione metastatica in numerose neoplasie, è indotto dal progesterone in linee cellulari di carcinoma mammario ZR-75 sia a livello di mRNA sia di proteina. Inoltre, gli autori riportano che il progesterone incrementa la capacità di invasione delle ZR-75 nel matrigel e che tale effetto viene inibito da anticorpi anti Tf. Dato che l'espressione del Tf è associata a un rischio aumentato di metastasi, gli autori postulano che la stimolazione progesterone-dipendente dal Tf possa contribuire a un incremento del rischio di sviluppare neoplasie mammarie nel caso di somministrazione di terapia ormonale sostitutiva combinata contenente progestinici.

Anche questi due ultimi studi presentano evidenze a sostegno di nuove ipotesi sul ruolo del sistema "progesterone-suoi-metaboliti-specifici-recettori" nella modulazione dei meccanismi di regolazione della cellula tumorale con buone prospettive per approcci terapeutici innovativi.

Genetica

RECENSIONE A CURA DI M. L. BRANDI*

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Bentrari F, Arnould L, Jackson AP, Jeannin JF, Pance A

PROGESTERONE ENHANCES CYTOKINE-STIMULATED NITRIC OXIDE SYNTHASE II EXPRESSION AND CELL DEATH IN HUMAN BREAST CANCER CELLS
Laboratory Investigation 2005 May; 85 (5): 624-632

Kato S, Pinto M., Carvajal A, et al

PROGESTERONE INCREASES TISSUE FACTOR GENE EXPRESSION, PROCOAGULANT ACTIVITY, AND INVASION IN THE BREAST CANCER CELL LINE ZR-75-1
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005 Feb; 90 (2): 1181-1188

Luu-The V, pelletier G, Labrie F

QUANTITATIVE APPRECIATION OF STEROID GENIC EXPRESSION IN MOUSE TISSUE: NEW ROLES FOR TYPE 2 5ALPHA-REDUCTASE, 20ALPHA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE AND ESTROGEN SULFOTRANSFERASE
J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 221-236

Pasqualini JR and Chetrite GS

RECENT INSIGHT ON THE CONTROL OF ENZYMES INVOLVED IN OESTROGEN FORMATION AND TRANSFORMATION IN HUMAN BREAST CANCER
J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 221-236

Vihko P, Herrala A, Harkonene P, et al

ENZYMES AS MODULATORS IN MALIGNANT TRANSFORMATION
J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 93: 269-276

Dong J, Peng J, Zhang H, Mondesire WH, et al

ROLE OF GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3B IN RAPAMYCIN-MEDIATED CELL CYCLE REGULATION AND CHEMOSENSITIVITY
Cancer Res 2005; 65 (5): 1961-72

I farmaci come la rapamicina e i suoi analoghi vengono studiati per la loro importanza come nuovi targeted anticancer agents. La chinasi mTOR (serine-threonine kinasi), molecola che regola la progressione del ciclo cellulare, è il bersaglio della rifampicina. Questo farmaco agisce probabilmente alterando la traduzione del messaggero di questa kinasi.

Il meccanismo con il quale la rapamicina blocca la crescita cellulare e la proliferazione è tutt'ora sconosciuto. È probabile che la rapamicina possa agire sulla down regolazione della ciclina D1 (molecola over espressa in vari tipi di tumori), di cui è ben descritto il contributo nella progressione tumorale. In dettaglio essa agisce attivando cdk4 e 6 e modulando altri fattori di trascrizione, come i recettori per estrogeni (Esr) e androgeni (Ar). Studi dimostrano come questa ciclina sia fondamentale nella carcinogenesi della ghiandola mammaria. Questo spiega il notevole interesse per lo studio degli effetti della rapamicina sul funzionamento della ciclina D1, proteina la cui stabilità viene regolata da GSK3β (glicogeno sintetasi kinasi 3β) e p38.

Studi d'interazione molecolare si sono rivelati fondamentali per com-

prendere il meccanismo d'azione della rapamicina. Da questo lavoro di Dong e collaboratori, emerge come gli inibitori di GSK3β abbiano un effetto importante nel diminuire l'attività antitumorale degli inibitori di mTOR attraverso interazioni del farmaco (rapamicina) con GSK3β, fino a oggi sconosciute. L'interazione tra ciclina D1 e GSK3β gioca un ruolo fondamentale nella regolazione del ciclo cellulare mediata dalla rapamicina e nella chemiosensibilità. Infatti, la rapamicina down regola la ciclina D1 accelerando, in parte, la sua proteolisi, grazie all'attivazione di GSK3β. Questo lavoro dimostra che, sebbene l'azione di GSK3β non sia essenziale per inibire la crescita mediata dalla rapamicina, è comunque un forte enhancer. Per quanto riguarda la chemiosensibilità mediata dalla rapamicina, questa si mostra attenuata nelle cellule con genotipo GSK3β nullo rispetto alle wild type. In conclusione, GSK3β gioca un ruolo importantissimo nella regolazione della ciclina D1, potenziando in modo significativo gli effetti antitumorali della rapamicina.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Peng XH, Cao ZH, Xia JT, et al

REAL-TIME DETECTION OF GENE EXPRESSION IN CANCER CELLS USING MOLECULAR BEACON IMAGING: NEW STRATEGIES FOR CANCER RESEARCH
Cancer Res 2005 Mar 1; 65 (5): 1909-17

* Divisione di Oncologia Sperimentale,
Istituto Nazionale Tumori – Milano

Immunologia

RECENSIONE A CURA DI S. MÈNARD*

**Jacquemier J, Ginestier C,
Rougemont J, et al**

PROTEIN EXPRESSION PROFILING IDENTIFIES SUBCLASSES
OF BREAST CANCER AND PREDICTS PROGNOSIS
Cancer Res 2005; 65 (3): 767-79

Poiché il tumore mammario è una malattia eterogenea, è difficile predirne l'evoluzione utilizzando i classici fattori prognostici istologici e clinici. Da diversi studi è stata evidenziata l'utilità prognostica e clinica del profilo di espressione genica del tumore ma, per i costi e per la complessità della metodica, i DNA microarrays non sono al momento utilizzabili nella routine clinica. Lo studio di Jacquemier e coll. ha analizzato con la tecnica immunostochimica dei tissue microarray, l'espressione di 26 differenti proteine in 552 carcinomi mammari. Con questa analisi è stato possibile suddividere i carcinomi mammari in diversi sottogruppi. I 552 tumori sono stati suddivisi anche in base all'andamento clinico utilizzando come cut off cinque anni di sopravvivenza libera da metastasi. Si è andati poi a vedere quali delle 26 proteine analizzate in immunostochimica fossero differenzialmente espresse nei tumori di pazienti appartenenti ai due gruppi (con o senza metastasi nei cinque anni di follow-up). Si è visto che in base all'espressione combinata di 21 proteine è possibile suddividere i tumori con buona prognosi da quelli con probabilità di avere ripresa metastatica nei primi cinque anni dopo l'intervento chirurgico.

Essendo un'indagine immunoi-

stochimica, il profilo di espressione di queste proteine potrebbe essere facilmente utilizzato in clinica per suddividere in vari sottogruppi i tumori mammari, e tale suddivisione potrebbe essere utile per definire il trattamento terapeutico più appropriato.

**Montgomery RB, Makary E, Schiffman K,
Goodell V, Disis ML**

ENDOGENOUS ANTI-HER2 ANTIBODIES BLOCK HER2
PHOSPHORYLATION AND SIGNALING THROUGH
EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE
Cancer Res 2005; 65 (2): 650-6

Gli anticorpi monoclonali diretti verso l'oncoproteina HER2/neu sono una importante strategia terapeutica per i pazienti con carcinoma mammario metastatico. In alcuni pazienti con tumori e alti livelli di HER2 si sono riscontrati anticorpi diretti verso questa proteina ma non è chiaro se questi anticorpi siano a no in grado di modulare l'espressione di HER2. Il ruolo di questi anticorpi endogeni diretti verso HER2 è stato studiato in un gruppo di pazienti vaccinati con peptidi di HER2. Si è evidenziato come un sottogruppo di questi anticorpi sia in grado di sopprimere la fosforilazione di HER2 sulla tirosina Y1248, un residuo critico per la trasmissione del signaling di HER2 attraverso chinasi regolate da segnali extracellulari. La maggioranza degli anticorpi che hanno un'attività soppressoria sulla fosforilazione di HER2 sono specifici per gli amminoacidi 328-345 o per quelli 369-384. Dato che l'isotipo più rappre-

sentato è l'IgG3 e questi anticorpi hanno bassa avidità, si suppone che la vaccinazione con il peptide induca una risposta di tipo Th1. Pertanto vaccinando con peptidi di HER2 sembra sia possibile indurre la produzione di anticorpi anti HER2, alcuni dei quali in grado di sopprimere l'attività chinasi di HER2.

Huang B, Zhao J, Li H, et al

TOLL-LIKE RECEPTORS ON TUMOR CELLS FACILITATE
EVASION OF IMMUNE SURVEILLANCE
Cancer Res 2005 Jun 15; 65 (12): 5009-14

Le cellule tumorali utilizzano diversi meccanismi per evadere il controllo del sistema immunitario. In questo lavoro ne viene descritto uno nuovo. Si pensava infatti che solo le cellule del sistema immune esprimessero i Toll-like receptors. In questo studio invece gli autori dimostrano che molte cellule tumorali, indipendentemente dall'origine istologica, esprimono questi recettori e che l'espressione di questi recettori può essere utile alla cellula per evadere dal controllo del sistema immunitario. In particolare gli autori dimostrano che se il TLR4 della cellula tumorale viene attivato dal suo agonista, il lipopolisaccaride, la cellula si mette a produrre, o aumenta la produzione, di diversi fattori quali, per esempio, l'interleuchina 6 e l'interleuchina 12, il B7-H1 e il B7H2, che fanno sì che la cellula sia meno sensibile all'attacco dei linfociti T citotossici. Inoltre il surnatante di cultura di cellule tumorali attivate tramite TLRs è in grado di inibire sia la proliferazione dei linfociti T sia l'attività citotossica delle cellule Natural Killer. Inibendo la trasmissione del segnale indotta dall'attivazione del TLR4 è possibile ripristinare la sensibilità della cellula tumorale alle cellule del sistema immune. Questi risultati indicano che il signaling del TLR4 determina una successione di eventi che permettono al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario e suggeriscono un possibile utilizzo degli inibitori dei TLRs nella terapia del paziente oncologico.

Imaging e diagnosi

RECENSIONE A CURA DI M. CALABRESE*, G. M. GIUSEPPETTI**,
A. M. GUERRIERI***, D. LAFORGIA****, C. LANZA**

Ghate SV, Scott Soo M, Walsh R

COMPARISON OF RECALL AND CANCER
DETECTION RATES FOR IMMEDIATE VERSUS BATCH
INTERPRETATION OF SCREENING MAMMOGRAMS
Radiology 2005 April; 235: 31-35

La lettura dello screening mammografico può essere effettuata in due modi diversi: il radiologo può interpretare le immagini immediatamente, eseguire se necessario ulteriori proiezioni, e comunicare i risultati in tempo reale alla paziente; oppure i radiogrammi possono essere letti tutti insieme dal radiologo a fine giornata e i risultati inviati alla paziente (batch interpretation) che, se necessario, tornerà in un secondo tempo per acquisire ulteriori immagini.

In questo studio retrospettivo viene messa a confronto la detection rate e il tasso di richiami della lettura immediata versus la batch interpretation in due popolazioni non randomizzate di pazienti sottoposte a screening mammografico.

I risultati ottenuti hanno evidenziato un incremento del 20% dei richiami con la lettura immediata rispetto alla batch interpretation senza una significativa differenza in termini di cancer detection rates e di falsi negativi.

Gli Autori ipotizzano che la presenza della paziente al momento della lettura dei radiogrammi induca il medico a richiedere ulteriori immagini non necessarie con incremento dei costi e della dose di radiazioni.

Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ

THE INCREMENTAL CONTRIBUTION OF CLINICAL
BREAST EXAMINATION TO INVASIVE CANCER
DETECTION IN A MAMMOGRAPHY
SCREENING PROGRAM
AJR 2005 February; 184: 428-432

L' utilità dell'esame clinico inserito nello screening mammografico è tuttora controverso. Scopo di questo studio prospettico effettuato in una vasta popolazione di donne (61.688) arruolate in un programma di screening è di valutare la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo dell'esame clinico da solo versus la mammografia nella identificazione del cancro invasivo in relazione all'età e alla densità della mammella. Nel complesso, la mammografia ha mostrato una sensibilità (78%) maggiore rispetto all'esame clinico (21%) indipendentemente dall'età e dalla densità del seno: la sensibilità della mammografia aumenta con l'età ed è più elevata nei seni adiposi, mentre la sensibilità dell'esame clinico non è correlata all'età ed è generalmente più alta nei seni densi. Anche la specificità della mammografia (99%) è risultata maggiore di quella dell'esame clinico (97%) in ogni categoria di età e di densità. Il valore predittivo positivo è del 44% per la mammografia, dell'8% per l'esame clinico e del 20% per le due tecniche combinate. L'aggiunta dell'esame clinico alla mammografia riduce sia la specificità sia il valore predittivo positivo, soprattutto nei seni

* Centro di Senologia Ospedale S. Martino – Genova (ecografia)

** Servizio di Radiologia, Ospedale Torrette – Ancona (mammografia e diagnosi)

*** Servizio Autonomo Radiologia Indirizzo Senologico (Saris) Centro Riferimento Regione Puglia AO Policlinico – Bari (ecografia)

**** Unità Funzionale Senologia Diagnostica "Tonelli" ASL 5, La Spezia (ecografia)

densi, con conseguente aumento di falsi positivi da inviare alla biopsia.

I risultati suggeriscono che la mammografia è di gran lunga superiore all'esame clinico nella detection del cancro invasivo anche là dove la sensibilità della metodica tende a diminuire (seni densi e donne giovani). L'esame clinico unito alla mammografia si rivela di grande utilità nelle donne tra i 50 e i 59 anni con seni densi; se eseguito da solo, invece, il beneficio è modesto (5-7%).

Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH

HORMON USE FOR MENOPAUSAL SYMPTOMS
AND RISK OF BREAST CANCER.
A DANISH COHORT STUDY

British Journal of Cancer 2005; 92: 1293-1297

Utilizzando il database delle prescrizioni farmaceutiche e il registro dei tumori gli autori hanno esaminato il rischio di sviluppare il tumore mammario in relazione alla terapia sostitutiva ormonale (Hrt) in una coorte di 78.380 donne di età compresa tra i 40 e i 67 anni. Durante un follow-up di 10 anni sono stati identificati 1.462 tumori: l'incidenza di cancro è risultato solo lievemente maggiore nelle donne sottoposte a Hrt tra 40-49 anni, mentre il rischio relativo incrementa in modo significativo dopo i 50 anni. Restringendo l'analisi alle sole donne di età superiore ai 50 anni si osserva che circa la metà di queste aveva iniziato la terapia sostitutiva prima dei 50 anni, che il 60% aveva uti-

lizzato più di 10 prescrizioni e che il tipo di Hrt più utilizzato era la combinazione di estrogeni e progesterone. In questo studio, l'utilizzo di Hrt si associa, al di sopra dei 50 anni, a un rischio di cancro al seno elevato (RR: 1,61), che aumenta con l'aumentare della durata della terapia e si riduce con il passare del tempo dall'ultima somministrazione, per tornare al livello base dopo cinque anni. Il limite di questo studio è la mancanza di informazioni relative allo stato menopausale delle donne arruolate e del Body Mass Index (Bmi). Molti studi, infatti, hanno rilevato una interazione tra Hrt e Bmi, con incremento di tumori al seno nelle donne in sovrappeso.

Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, Beveres T

THYROID HORMONE AND BREAST CARCINOMA. PRIMARY HYPOTHYROIDISM IS ASSOCIATED WITH A REDUCED INCIDENCE OF PRIMARY BREAST CARCINOMA
Cancer 2005 March; 103 (6): 1122-8

Scopo di questo studio caso-controllo retrospettivo è valutare l'associazione tra ipotiroidismo (Hypt) e rischio di cancro al seno e analizzare le caratteristiche clinico patologiche dei tumori invasivi insorti nelle donne con ipotiroidismo rispetto a quelli del gruppo controllo non affetto da tale condizione.

Sono state confrontate 1.136 donne con tumore primitivo mammario (Pbc) con 1.088 donne (gruppo con-

trollo) sottoposte a screening mammografico. Sono state classificate come positive 272 donne con ipotiroidismo in terapia tiroidea sostitutiva.

I risultati hanno mostrato una maggiore prevalenza di Hypt nel gruppo di controllo (14,9%) rispetto al gruppo affetto da Pbc. Anche utilizzando un'analisi di regressione logistica multivariata per aggiustare i diversi fattori di rischio del tumore mammario (familiarità, stato menopausale, età e terapia sostitutiva ormonale) l'associazione tra Pbc e Hypt resta immutata, confermando l'Hypt un forte fattore protettivo contro il tumore mammario invasivo. Inoltre, nelle pazienti ipotiroidiche, il tumore insorge in età avanzata ed è in genere di piccole dimensioni (< 2 cm), in stadio precoce e senza coinvolgimento linfonodale. Probabilmente, il T3 e il Tsh agiscono sulle cellule epiteliali mammarie stimolando la proliferazione, mentre lo iodio agisce come fattore protettivo per il suo potere antiossidante. Ulteriori studi, volti a chiarire tali meccanismi fisiopatologici, possono aprire nuove frontiere in termini di prevenzione e di scelte terapeutiche.

Rosen EI, Turkington TG, Soo MS, Baker JA, Coleman RE

DETECTION OF PRIMARY BREAST CARCINOMA WITH A DEDICATED, LARGE-FIELD OF VIEW FDG-PET MAMMOGRAPHY DEVICE: INITIAL EXPERIENCE
Radiology 2005 Feb; 234 (2): 527-534

Gli autori riferiscono su un interessante studio pilota relativo al-

l'esperienza con Pet-mammografia a largo campo di vista nella diagnosi di lesioni maligne. Previo consenso informato e approvazione del comitato etico locale è stata studiata una coorte di 23 pazienti con diagnosi mammografica ed ecotomografica suggestive per malignità. Un'ora dopo la somministrazione di 2-2,5 mCi di fluorodeossiglucose (Fdg) è stata effettuata una Pet-mammografia con un tempo di acquisizione di cinque minuti. È stato utilizzato un sistema con due detettori planari di 15x20 cm posizionati al di sotto della mammella compressa.

Tutti i reperti sono stati sottoposti immediatamente dopo la Pet-mammografia a core-biopsy sotto guida mammografica o ecotomografica. I risultati della Pet-mammografia, della mammografia convenzionale e i risultati istologici sono stati correlati.

Lesioni sospette alla Pet sono state considerate quelle in cui vi è stato un accumulo di tracciante radioattivo. La Pet-mammografia ha evidenziato 20 su 23 lesioni (87%), delle quali all'istologico definitivo 18 sono risultate maligne e due benigne (due necrosi lipoidee). La mammografia convenzionale ha evidenziato tre lesioni maligne non visibili alla Pet-mammografia (due noduli e un gruppo di calcificazioni). Per quanto riguarda le dimensioni: mammografia convenzionale 1,7 cm di media e Pet-mammografia 1,9 cm.

* UO di Chirurgia Plastica,
Università degli Studi di Genova,
c/o Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Chirurgia plastica

RECENSIONE A CURA DI V. OTTAVIANO*, P. L. SANTI*

Imran D, Javid M, Lewis D, Attar KH

CAPSULAR FLAP FOR CORRECTION
OF CONTOUR DEFORMITIES OF THE BREAST
Ann Plast Surg 2005 Jun; 54 (6): 662-663

L'articolo in questione tratta un argomento di estremo interesse ossia il trattamento delle depressioni localizzate dopo mastoplastica additiva con utilizzo di protesi mammarie.

Il trattamento proposto dagli autori consiste nell'utilizzo di un lembo di capsula periprotetica per colmare lacune in altri distretti mammari dove si renda necessario aumentare lo spessore dei tessuti che ricoprono la protesi. Può capitare infatti, a seconda delle tecniche utilizzate o per altre svariate cause, che in seguito a una mastoplastica additiva residuino zone di depressione o aree ove la protesi sia parzialmente visibile a causa della scarsità del tessuto che la ricopre.

La capsula periprotetica è una reazione del nostro organismo all'introduzione di materiali inerti, come le protesi al gel di silicone comunemente utilizzate, e consiste nella formazione di un tessuto fibroso intorno al corpo estraneo al fine di contenerlo in un compartimento isolato.

Tale capsula, che normalmente deve formarsi in maniera molto limitata, può essere incisa; allestito un lembo, esso può essere portato a colmare tali depressioni o ad aumentare la copertura della protesi dove questa normalmente risulta più superficiale come nei quadranti inferiori.

La tecnica è estremamente valida e versatile e in casi selezionati può essere utilizzata in alternativa all'utilizzo del lipofilling o di innesti dermoadiposi.

Holmich LR, Fryzek JP, Kjoller K, et al

THE DIAGNOSIS OF SILICONE BREAST-IMPLANT
RUPTURE: CLINICAL FINDINGS COMPARED
WITH FINDINGS AT MAGNETIC RESONANCE IMAGING
Ann Plast Surg 2005 Jun; 54 (6): 583-589

Lo scopo del lavoro proposto dagli autori è quello di valutare le differenze in termini di accuratezza nella valutazione dell'integrità delle protesi mammarie.

Lo studio è stato eseguito confrontando le rilevazioni ottenute attraverso la valutazione clinica con i dati ottenuti dalle immagini di risonanza magnetica (RMN) che, a oggi, rappresenta il gold standard in termini di studio degli impianti protesici.

Lo studio ha messo in evidenza come l'utilizzo del solo esame clinico non possa essere considerato sufficiente per poter fare diagnosi di rottura con sufficiente margine di sicurezza, a causa della scarsa sensibilità e specificità.

Risulta perciò chiaro come, nei casi in cui l'esame clinico ponga un dubbio di possibile rottura dell'impianto, si renda necessario un più preciso inquadramento diagnostico con immagini in risonanza magnetica. In mani esperte e con le adeguate apparecchiature dedicate allo studio delle protesi mammarie, la sensibilità e spe-

cificità di tale esame risultano piuttosto elevata.

La RMN rappresenta inoltre un mezzo estremamente efficace nello studio della ghiandola mammaria in pazienti portatrici di protesi mammarie, ove vi sia un dubbio diagnostico non risolvibile attraverso l'utilizzo delle sole ecografia o mammografia.

Le attuali tecniche di modulazione del segnale di risonanza ci permettono di avere informazioni estremamente accurate sullo stato delle protesi o dei tessuti circostanti, con un elevato potere diagnostico. Le tecniche di abbattimento alternato del segnale dell'acqua, del silicone e del grasso permettono spesso la diagnosi di patologie mammarie non altrimenti rilevabili in stadi estremamente precoci.

Chirurgia

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

Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al
SKIN-SPARING MASTECTOMY AND IMMEDIATE
RECONSTRUCTION IS AN ACCEPTABLE TREATMENT
OPTION FOR PATIENTS
WITH HIGH-RISK BREAST CARCINOMA
Cancer 2005 Mar 1; 103 (5): 906-13

Negli ultimi 20 anni la chirurgia ricostruttiva ha conosciuto un notevole sviluppo. Ormai sempre più spesso si ricorre alla ricostruzione immediata e questo perché, anche alla luce dei dati presenti in letteratura, questo tipo di opzione offre alle donne sottoposte a mastectomia un indubbio vantaggio dal punto di vista psicologico.

In passato, al contrario, si preferiva una ricostruzione differita. I motivi erano fondamentalmente due; in primo luogo questo permetteva di completare le terapie adiuvanti prima di intraprendere la ricostruzione e inoltre le pazienti accettavano in maniera più serena il risultato della ricostruzione, in quanto erano portate a confrontarlo non con la loro mammella ma con la condizione dell'amputazione dopo mastectomia. Già Wellisch (Wellisch DK, Schaim WS, Noone BR, et al. Psychosocial correlates of immediate versus delayed reconstruction of the breast. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76 (suppl): 713-718), aveva affrontato la questione confrontando un gruppo di 83 pazienti sottoposte a ricostruzione immediata con uno di 50 pazienti sottoposte a ricostruzione differita, valutando la diversa risposta psicologica

nei due gruppi. Anche Rowland, circa dieci anni più tardi condusse uno studio simile. In entrambe i lavori si concludeva che la ricostruzione differita doveva essere preferita per i motivi sopra elencati.

In buona sostanza fino agli inizi degli anni novanta la ricostruzione differita ha goduto di maggiore considerazione. Nel 1991 Toth (Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 1048-53) ha descritto per primo la skin sparing-mastectomy (SSM). Con questo termine, l'autore indicava una mastectomia eseguita con incisione periareolare, rimozione del complesso areola capezzolo, di tutto il tessuto ghiandolare e di una losanga di cute sopra la neoplasia.

Ovviamente questo presupponeva una ricostruzione immediata, dal momento che la cute preservata doveva essere in qualche misura riempita per evitare una cicatrizzazione retraente della stessa. L'impiego di questa tecnica permetteva di migliorare il risultato estetico a parità di sicurezza oncologica. Dal punto di vista estetico il risultato era migliore rispetto alla ricostruzione tradizionale in quanto, con questa tecnica SSM, era possibile preservare in maniera pressoché completa la cute della mammella e il solco sottomammario; la mammella ricostruita aveva in questo modo un aspetto molto più naturale.

Appurati i vantaggi dal punto di vista estetico, molti autori hanno valutato questa tecnica anche dal punto di vista oncologico confrontandola con la mastectomia semplice tradizionale. Molti di questi lavori hanno dimostrato come la SSM abbia la stessa validità oncologica della mastectomia tradizionale. Queste casistiche sono tutte però costituite da forme di early breast cancer.

Questo di Downes è uno dei pochi lavori, attualmente presenti in letteratura, che ha invece analizzato l'impiego della Ssm nelle forme di carcinoma mammario ad alto rischio (cioè a partire dallo stadio II A).

Questo articolo ci è parso estremamente interessante perché analizza in maniera analitica vari problemi correlati alla ricostruzione, oltre a fornire dati che autorizzano un'estensione di indicazioni per la mastectomia con risparmio cutaneo.

La prima considerazione affrontata dall'autore riguarda il timing della ricostruzione. È ormai un dato di fatto, alla luce di dati presenti nella più recente letteratura, che la ricostruzione immediata, quando effettuabile, rappresenti il gold standard. Questo perché l'intervento viene effettuato su tessuti non irradiati e inoltre, nel caso di ricostruzione immediata, la compliance psicologica della paziente è molto più elevata.

Nel caso della SSM, ovviamente, la parte ricostruttiva, come già detto, non può essere procrastinata; questo

rappresenta un notevole vantaggio rispetto alla procedura tradizionale nella quale, spesso, la parte ricostruttiva veniva, e viene, differita proprio nelle forme ad alto rischio per una presunta incompatibilità tra intervento ricostruttivo ed eventuale trattamento radiante.

L'autore pone l'accento anche su come questo tipo di approccio venga in qualche maniera a stravolgere la filosofia ricostruttiva della mastectomia. Tradizionale obiettivo della ricostruzione era quello di creare una nuova mammella ed eventualmente adeguare la controlaterale nel secondo step ricostruttivo, al tempo cioè della sostituzione dell'expander tessutale con la protesi definitiva.

Il risparmio dell'involucro mammario permette al chirurgo plastico di eseguire un filling, vale a dire un vero e proprio riempimento della cute residua dopo SSM. Alla luce delle considerazioni sin qui effettuate appare chiaro che, per poter garantire una ricostruzione immediata con un aspetto molto naturale, la scelta migliore appare essere quella dell'impiego dei tessuti autologhi.

La possibilità di ricostruire una mammella con caratteristiche molto simili alla controlaterale offre l'ulteriore vantaggio di dover ricorrere molto raramente a un intervento di simmetrizzazione; l'iter ricostruttivo può essere così, nella maggior parte dei casi, completato in un singolo step.

Come precedentemente accen-

nato, la Ssm è stata ritenuta per molto tempo una valida alternativa alla mastectomia tradizionale solo per le forme di carcinoma mammario iniziali.

Scopo degli autori è dimostrare che la SSM con ricostruzione immediata è una procedura chirurgica utilizzabile anche nei casi di neoplasia mammaria localmente avanzata, a parità di sicurezza oncologica rispetto alla mastectomia semplice.

Una serie di 119 pazienti consecutive affette da carcinoma infiltrante, sottoposte a intervento tra il febbraio 1996 e il gennaio 2002 e a SSM, sono state retrospettivamente osservate presso l'Ospedale dell'Università della Pennsylvania. Trentotto di questi 119 casi sono stati classificati come forme ad alto rischio e arruolati nello studio.

La suddivisione per stadi era la seguente: stage IIA ($n = 4$); stage IIB ($n = 23$); stage IIIA ($n = 8$) e stage IIIB ($n = 3$).

Tutte queste 38 pazienti hanno eseguito una ricostruzione immediata con le seguenti metodiche: 31 (81,6%) con TRAM-flap (transverse rectus abdominis myocutaneous), tre (7,9%) con latissimus dorsi myocutaneous flap e protesi, quattro (10,5%) con espansore tessutale e protesi definitiva.

I dati relativi alle terapie adiuvanti e neoadiuvanti sono i seguenti: tre (7,9%) pazienti hanno ricevuto un trattamento chemioterapico neoadiuvante mentre 35 (92,1%) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante postoperatoria. La mediana dell'intervallo tra intervento chirurgico e inizio della terapia adiuvante era pari a 38 giorni (range 24-238).

Venticinque (65,8%) pazienti hanno ricevuto trattamento radiante sulla parete postoperatoria. La radioterapia è stata somministrata dopo il termine della terapia medica.

La media del follow-up era 52,9 mesi (range, 27.5-92.0).

In totale 13 (34,2%) pazienti hanno sviluppato una recidiva locale, una ripresa sistemica di malattia o entrambe. Tre (7,9%) pazienti hanno

sviluppato una recidiva locale: 1 (2,6%) una recidiva locale isolata, 2 (5,3%) una recidiva locale associata a una ripresa di malattia sistemica. Dieci (26,3%) pazienti hanno sviluppato soltanto malattia sistemica.

L'analisi di questi dati conferma che il tasso di recidive locali e di ripresa a distanza di malattia è assolutamente sovrapponibile al gruppo delle SSM effettuate in forme di early breast cancer. Appare importante sottolineare come nel caso delle recidive locali in 2 dei 3 casi non era stata effettuata terapia radiante a ulteriore conferma dell'importante ruolo della radioterapia nel controllo locale della malattia.

Degno di attenzione ci pare anche considerare l'incidenza delle complicanze postoperatorie. Anche in questo caso non è stato osservato un tasso di incidenza superiore nel gruppo delle pazienti ad alto rischio. Solo in tre casi (7,9%), infatti, è stata osservata una liponecrosi significativa (> 2 cm) che ha richiesto una revisione chirurgica del lembo; in due pazienti (5,3%) è stato necessario sostituire la protesi per contrattura capsulare e in un solo caso ricostruito con TRAM-flap è stata osservata un'ernia addominale a otto mesi dal primo intervento.

L'analisi di questo lavoro ci ha fornito indicazioni molto precise sui vantaggi della ricostruzione immediata e sull'effettiva validità oncologica di questo intervento nelle forme di carcinoma mammario considerate ad alto rischio.

L'unica carenza che abbiamo notato in questo lavoro è la mancanza di una valutazione analitica dei risultati estetici a distanza. Secondo la nostra opinione ciò avrebbe fatto emergere in maniera ancora più evidente il vantaggio delle ricostruzioni effettuate con tessuti autologhi.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Cunnick GH, Mokbel K

SKIN-SPARING MASTECTOMY

Am J Surg 2004 Jul; 188 (1): 78-84

Patologia benigna

RECENSIONE A CURA DI A. PLUCHINOTTA*

**Meechan GT, Collins JP,
Moss-Morris RE, Petrie KJ**

WHO IS NOT REASSURED FOLLOWING
BENIGN DIAGNOSIS OF BREAST SYMPTOMS?
Psycho-Oncology 2005; 14 (3): 239-46

**Livingston P, Hirst S, Pitcher M,
Mann GB, Collins J, Hayman J**

QUALITY OF CARE FOR WOMEN
PRESENTING WITH BENIGN BREAST CONDITIONS
Int Med J 2005; 35 (6): 357-8

Le donne in cui vengono riscontrati sintomi clinici o strumentali di dubbio diagnostico vivono questa condizione come se la malattia tumorale fosse già presente. Questo assioma mantiene una sua validità anche in alcuni casi di patologia benigna la cui diagnosi accertata non riesce a rassicurare del tutto la donna, specie se sintomatica.

Nel lavoro di Meechan et al viene studiato con un questionario il livello di ansia delle donne con patologia benigna prima e dopo la visita effettuata in una struttura dedicata. Successivamente alla visita, il 67% delle donne si dichiarava rassicurato, mentre il 33% non si considerava sufficientemente rassicurato.

Di questo ultimo gruppo risultavano meno rassicurate le donne con un livello di studi superiore, quelle che accusavano una modificazione della forma del seno, e le donne che presentavano sintomi dolorosi associati a una patologia cistica.

Le conclusioni tratte dagli autori

non sono del tutto originali, ma comunque istruttive:

- le donne con livello di studi superiore dovrebbero ricevere informazioni aggiuntive sulle modalità della diagnosi e sulle motivazioni che depongono per una benignità;

- ugualmente, le donne con maggiori livelli di ansietà dovrebbero effettuare controlli più ravvicinati in cui ricevere ulteriori elementi di rassicurazione;

- le indagini conoscitive dei livelli di ansietà debbono essere rivolte soprattutto all'ansietà percepita, indipendentemente dall'importanza dei sintomi.

Per quanto riguarda questo ultimo aspetto, potremmo aggiungere che il dolore rappresenta il sintomo di minore importanza con il maggior grado di ansietà percepita.

Nel lavoro di Livingstone et al viene invece studiato il rapporto tra struttura pubblica e strutture private in un campione consecutivo di 194 donne sintomatiche, il 62% delle quali con una neof ormazione mammaria. Il 56% delle donne che si erano rivolte a una struttura pubblica non avevano ricevuto alcuna indicazione che potessero considerare rassicurante, rispetto al 40% di quelle che si erano rivolte a una struttura privata o al medico curante. Per quanto le casistiche cliniche che si riferiscono a realtà sanitarie diverse siano poco riproducibili, le considerazioni da fare potrebbero essere le seguenti:

- un terzo delle donne non riesce comunque a essere del tutto rassicurato, con una proporzione uguale a quella del lavoro di Meechan;

- il rapporto con un medico referente unico rimane importante e probabilmente, rispetto ai medici della struttura pubblica, i medici di famiglia potrebbero risultare più rassicuranti;

- soprattutto i medici della struttura pubblica dovrebbero essere consapevoli di ciò e ricercare una maggiore alleanza con il medico curante.

Entrambi i lavori mettono in evidenza che occorre identificare i fattori che contribuiscono a mantenere questa persistente condizione di ansia, così da individuare eventuali trattamenti integrativi. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, potrebbero essere utilizzati supporti con personale non medico addestrato (nursing senologico) o stampati informativi (anche via internet) che, per quanto raramente si adattino alle condizioni della singola paziente, per lo meno ufficializzano nozioni che per alcune donne non appaiono del tutto convincenti.

* Sezione Anatomia Patologica,
Dipartimento Scienze Biomediche e Oncologia,
Università di Torino

Anatomia patologica

RECENSIONE A CURA DI A. SAPINO*

Segnalerò in questa rubrica tre lavori che dimostrano il crescente interesse dell'anatomopatologo nella definizione di nuovi parametri morfologici e immunocitochimici prognostico/predittivi nel carcinoma della mammella. Il primo lavoro, del gruppo di Ellis IO (Università di Nottingham), propone l'introduzione della caderina E come nuovo marcatore prognostico. La caderina E fa parte delle molecole di adesione e notoriamente subisce alterazioni geniche con perdita di espressione della proteina nei carcinomi lobulari. Dal lavoro di *Histopathology* risulta che l'alterazione dell'espressione della caderina-E in carcinomi mammari non di tipo lobulare indica una maggiore aggressività biologica della lesione.

I trattamenti chemioterapici neoadiuvanti, in pazienti con carcinomi mammari di grosse dimensioni o metastatici, sono entrati in uso comune nelle Unità di Senologia: nel lavoro di Schott AF et al sono definiti i fattori predittivi morfologici e d'immunofenotipo tumorale da valutare su core biopsy per una risposta completa alla chemioterapia preoperatoria.

Concluderò segnalando un lavoro del gruppo di Bussolati G. (Università di Torino), di cui faccio parte, che propone l'utilizzo dell'Herceptin come marcatore di immunocitochimica per la valutazione della responsività al trattamento con l'Herceptin stesso.

Rakha EA, Abd El Rehim D, Pinder SE, Lewis SA, Ellis IO
E-CADHERIN EXPRESSION IN INVASIVE
NON-LOBULAR CARCINOMA OF THE BREAST
AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE
Histopathology 2005; 46 (6): 685-693

Reazioni immunocitochimiche con anticorpi anti-caderina-E sono state eseguite su tissue arrays di 1.516 carcinomi invasivi non di tipo lobulare con un follow-up medio di circa cinque anni. L'espressione della caderina E è stata poi correlata all'espressione del recettore estrogenico, un altro importante fattore prognostico/predittivo. Molto interessante è il metodo di valutazione della colorazione immunocitochimica per la caderina E, che permette di riprodurre quattro categorie di score semiquantitativo (da 0 a 300) ottenute prendendo in considerazione l'intensità di reazione (0, 1, 2, 3) e la percentuale di cellule colorate. Il 7,2% dei casi di carcinoma non di tipo lobulare esaminati (109) erano caderina E negativi e questa caratteristica era significativamente associata a tumori di grandi dimensioni, alto grado, estrogeno negativi e che avevano recidivato localmente o avevano dato metastasi a distanza. La presenza di angioinvasione e l'Indice Prognostico di Nottingham (NPI), nella categoria dei carcinomi a peggior prognosi, erano tendenzialmente correlati alla negatività per la caderina E, pur non raggiungendo la significatività. Non vi era correlazione

con l'età delle pazienti o lo stato linfonodale. Inoltre, nell'analisi univariata, la perdita di espressione della caderina E correlava in modo significativo con una ridotta sopravvivenza totale ($p = 0,014$).

Effettuando un'analisi con Cox regression model tra presenza di metastasi a distanza e perdita di espressione della caderina E, tuttavia, quest'ultima perdeva significato come fattore prognostico di sopravvivenza. Nell'analisi multivariata il mantenimento dell'espressione della caderina E era un fattore predittivo indipendente di tempo libero da malattia e sopravvivenza totale.

Schott AF, Sturtz DE, Griffith KA, Kleer CG
PATHOLOGIC FEATURES OF BREAST CANCER
ASSOCIATED WITH COMPLETE RESPONSE
TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY:
IMPORTANCE OF TUMOR NECROSIS
American Journal of Surgical Pathology 2005; 29
(3): 354-358

Le 55 pazienti inserite nel protocollo di chemioterapia neoadiuvante (quattro cicli di doxorubicina/docetaxel), avevano tutte le seguenti caratteristiche: carcinoma mammario primitivo, non precedente trattato, operabile (T1, 2, 3; N0, 1, 2; M0), confermato istologicamente con core biopsy. Il diametro del tumore era ≥ 1 cm. Le caratteristiche istologiche analizzate sulla core biopsy sono state: tipo istologico (41

carcinomi duttali, sei scarsamente differenziati, tre globulari, due misti duttali e lobulari e tre invasivi di tipo istologico non definito), grado istologico (21 G3, 24 G1, 10 G2), necrosi tumorale e invasione angiolinfatica riscontrate in 12 casi. I fattori predittivi immunohistochimici eseguiti su core biopsy sono stati il recettore per estrogeni, progesterone e HER2. I caratteri istologici considerati nel preparato istologico sui campioni operatori post trattamento includevano il grado, la necrosi e l'angioinvasione linfatica residua. Era considerata come Risposta Patologica Completa (pCR complete response) l'assenza totale di carcinoma all'intervento, mentre la Non Completa Risposta Patologica (pNR noncomplete response) era definita come presenza di carcinoma invasivo all'escissione. La pCR è stata raggiunta in cinque casi (9%), con residui focolai di carcinoma duttale in situ in due casi.

Nei rimanenti 50 casi pNR vi erano sul pezzo operatorio focolai residui di carcinoma invasivo, singoli o multipli, di diametro sino a 3,5 cm. I dati istologici preoperatori su core biopsy che più influenzavano una pNR sono stati l'istotipo lobulare, anche nelle forme miste, e l'assenza di necrosi (con un valore predittivo negativo del 97%). La presenza di angioinvasione correla con la presenza di metastasi linfonodali, pre e post trattamento. In questo lavoro i dati concernenti l'immunofenotipo recettoriale ormonale e di HER2 non erano predittivi sulla risposta al trattamento neoadiuvante.

Questo articolo di Schott AF et al è indubbiamente utile al patologo per focalizzarsi sui dati istologici predittivi di risposta alla chemioterapia neoadiuvante. Tuttavia, segnalerei che non sono indicate quante core biopsie devono essere fatte per avere un quadro sufficiente di riproducibilità istologica del carcinoma. Ricordiamoci che si tratta di lesioni di dimensioni anche di alcuni centimetri e la variabilità del quadro istologico potrebbe essere alla base della scarsa utilità dei fattori immunohistochimici riscontrata dagli autori.

Bussolati G, Montemurro F, Righi L, Donadio M, Aglietta M, Sapino M

A MODIFIED TRASTUZUMAB ANTIBODY FOR THE IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF HER-2 OVEREXPRESSION IN BREAST CANCER
British Journal of Cancer 2005; 92: 1261-1267

I dati di letteratura dimostrano che solo il 30% delle pazienti con tumore HER2 sovraespresso e/o amplificato rispondono al trattamento con Herceptin. Ancora meno specifiche per la definizione della risposta sono le metodiche immunocitochimiche con anticorpi che riconoscono epitopi antigenici diversi dal sito di attacco dell'Herceptin. In questo lavoro, con una semplice strategia di laboratorio utilizzando Herceptin coniugato con biotina (BioHER) come reattivo in immunocitochimica, si è raggiunta una migliore predittività di risposta al trattamento dei carcinomi avanzati con Herceptin stesso.

La molecola del recettore HER2 può subire dei distacchi proteolitici del dominio extracellulare e quindi privare del sito d'attacco di Herceptin tumori che, tuttavia, hanno una sovraespressione di HER2 legata ad amplificazione del gene. Da qui l'idea di utilizzare l'Herceptin biotinilato come anticorpo primario su tessuti come marcatore predittivo della risposta al trattamento con Herceptin stesso.

Nel lavoro è stata valutata la frequenza di colorazione con BioHER in 164 casi di carcinoma mammario e

la correlazione con la risposta alla terapia in 54 donne con tumori avanzati e HER2 amplificato, trattate con Herceptin e chemioterapia. Sezioni dei tumori sono state immunocolorate utilizzando come unico anticorpo BioHER, al fine di evitare l'incubazione con anticorpi secondari umani che avrebbero potuto essere causa di background di reazione.

La reazione con BioHER è risultata positiva nel 12% della casistica generale (esclusivamente nei casi amplificati) e nel 49% dei casi trattati con una colorazione selettiva della membrana cellulare. Il dato più interessante e innovativo si è ottenuto dall'analisi statistica della correlazione tra colorazione immunocitochimica con BioHER e follow-up delle 54 pazienti. Si è infatti dimostrato che nei tumori con amplificazione del gene HER2 la positività per BioHER correla in modo significativamente positivo con la Response Rate ed è associato con un più lungo tempo di progressione (19 mesi verso i nove mesi delle pazienti con tumori BioHER negativi), e una più lunga sopravvivenza mediana delle pazienti. Nell'analisi multivariata lo stato del BioHER è l'unico fattore indipendente, sia per la sopravvivenza totale sia per la sopravvivenza libera da malattia, essendo la sua positività associata al ridotto rischio di decesso per malattia ($p = 0,05$) e di ripresa di malattia ($p = 0,03$).

Biologia clinica e terapia medica

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

RECENSIONE A CURA DI P. PRONZATO*

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al

ADJUVANT DOCETAXEL

FOR NODE-POSITIVE BREAST CANCER

New Engl J Med 2005; 352: 2302-2313

**Early Breast Cancer Trialists'
Collaborative Group**

EFFECTS OF CHEMOTHERAPY AND HORMONAL

THERAPY FOR EARLY BREAST CANCER

ON RECURRENCE AND 15-YR SURVIVAL:

AN OVERVIEW OF THE RANDOMIZED TRIALS

Lancet 2005; 365: 1687-1717

Certamente le scelte del clinico saranno nel prossimo futuro condizionate fortemente dai risultati degli studi su trastuzumab presentati al congresso dell'*American Society of Clinical Oncology* a Orlando svoltosi a maggio 2005, o anche dalla definitiva dimostrazione dell'utilità dell'introduzione dei taxani nei regimi di chemioterapia adiuvante (Martin M. *N Engl J Med* 2005); tuttavia, il contributo più importante della prima parte del 2005 è senz'altro il lavoro dell'*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (Ebctg), che rappresenta non già un'innovazione, bensì una conferma della validità delle applicazioni usuali di terapie largamente disponibili (*Lancet* 2005). Ciò è di non poca importanza in tempi in cui molto spesso i risultati di studi clinici non trovano poi conferma in analisi o studi successivi o, nelle osservazioni a lungo termine, emergono problemi insospettiti inizialmente.

Su *Lancet* quindi viene finalmen-

te pubblicata in forma definitiva la overview 1985-2000 degli studi di chemioterapia e ormonoterapia adiuvante: i risultati e i relativi grafici circolavano ormai da anni e ben pochi si sentivano di non citarli pubblicamente, nonostante le restrizioni dell'Ebctg, tanta ne è l'importanza.

La overview ha riguardato 194 studi riguardanti regimi chemioterapici tradizionali come il CmF (ciclofosfamide, metotressato e 5 fluorouracile) o la polichemioterapia con antracicline, la soppressione ovarica e il tamoxifene senza considerare gli studi più recenti su taxani e inibitori dell'aromatasi.

L'introduzione delle antracicline in fase adiuvante ha rappresentato un importante avanzamento negli ultimi anni e anche in questa rubrica si è discusso di come il CmF non sia inferiore a quattro cicli di Ac (doxorubicina e ciclofosfamide), ma la differenza a favore delle antracicline risulti netta per regimi di più lunga durata e a tre farmaci.

La overview rileva che con sei mesi di Fac (fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamide) o Fec (fluorouracile, epidoxorubicina, ciclofosfamide) il rischio annuale di morte legato al carcinoma mammario si riduce del 38% nelle donne al di sotto dei 50 anni di età e del 20% nelle donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni; il vantaggio è indipendente dallo stato recettoriale, dallo stato linfonodale o da altre caratteristiche del tumore. La superiorità dei regimi Fac-Fec è rilevata nella metanalisi di circa 14.000 pazienti en-

trate negli studi di confronto diretto con il CmF e, globalmente, per i regimi contenenti antracicline, e viene stimata nel 3% a cinque anni e nel 4% a dieci anni, in termini di differenza assoluta.

Per le pazienti con tumore Er+, la riduzione del rischio annuale di morte per carcinoma mammario conseguente all'applicazione del tamoxifene per cinque anni è del 31%, indipendentemente dall'impiego della chemioterapia, dall'età, dallo stato recettoriale del progesterone o da altre caratteristiche tumorali. È molto interessante notare che la riduzione del rischio è simile nei primi cinque anni dopo l'intervento e nel periodo compreso tra il quinto e il quindicesimo anno, cosicché la riduzione cumulativa della mortalità è doppia ai 15 anni rispetto ai cinque anni.

Nell'overview vengono riportati anche i risultati concernenti le cause di morte, fatto particolarmente importante in ordine a un corretto bilanciamento di effetti positivi e negativi dei trattamenti. Con la polichemioterapia è significativamente ridotta sia la mortalità globale, sia la mortalità da carcinoma mammario, mentre la mortalità per cause diverse dal carcinoma mammario non è significativamente diversa e in particolare non vi è aumentata incidenza di secondi tumori extramammari (viceversa è osservata un'importante riduzione del carcinoma mammario controlaterale). Molto interessanti anche i dati di mortalità


concernenti gli studi con tamoxifene. Questi, tra l'altro, possono essere utili al fine d'inquadrare correttamente il profilo di tossicità dell'antiestrogeno nella prospettiva di una sostituzione con uno dei nuovi inibitori dell'aromatasi. Anche con il tamoxifene vi è riduzione statisticamente significativa di mortalità globale e mortalità specificamente correlata al carcinoma mammario; la mortalità per ictus e malattie tromboemboliche sembra aumentata e la mortalità per cause cardiache sembra diminuita, ma le differenze non sono statisticamente significative. Con il tamoxifene il rischio di un carcinoma mammario controlaterale Er+ è pressoché dimezzato, mentre il rischio di carcinoma dell'endometrio è aumentato del 38% (nessuna differenza globale in termini di incidenza di secondo tumore).

Il lavoro si conclude con alcune osservazioni sull'impatto che i trattamenti adiuvanti hanno avuto sulla mortalità generale per carcinoma mammario. Negli Stati Uniti e in altri Paesi considerati, la mortalità per carcinoma mammario è in diminuzione a partire dall'inizio degli anni novanta e – considerato che gli effetti dell'adozione su scala estesa delle terapie adiuvanti possono manifestarsi sulla mortalità solo a distanza di 5-10 anni – gli autori prevedono che per il 2010 la mortalità per carcinoma mammario sarà dimezzata rispetto a quella che si sarebbe dovuto osservare senza l'adozione delle procedure (screening, otti-

mizzazione della terapia locale, terapie adiuvanti) che sono diventate in questi anni pratica corrente.

Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al

SWITCHING OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ENDOCRINE RESPONSIVE EARLY BREAST CANCER TO ANASTROZOLE AFTER 2 YEARS ADJUVANT TAMOXIFEN: COMBINED RESULTS OF ABCSG TRIAL 8 AND ARNO 95 TRIAL
Lancet 2005; 366: 455-462

 rmai non passa mese che non vengano pubblicati sulle principali riviste nuovi dati sull'efficacia degli inibitori dell'aromatasi.

Nel mese di agosto 2005 su *Lancet* è stato pubblicato il lavoro dei gruppi europei ARNO e ABCSG concernente la sostituzione del tamoxifene con anastrozolo in corso di terapia adiuvante.

In analogia con il disegno dello studio italiano ITA le pazienti con tumore mammario ormono sensibile già in corso di trattamento con tamoxifene per due anni sono state randomizzate a ricevere ancora il tamoxifene fino al quinto anno oppure l'anastrozolo. A un follow-up mediano di 28 mesi è stata rilevata una riduzione del rischio di recidiva del 40%.

I risultati confermano su un campione più grande quanto già rilevato nello studio italiano; è interessante notare che il vantaggio osservato non è correlato con diverse fasce di età o con lo stato linfonodale. Anche in questo studio emergono le note differenze tra

l'antiestrogeno e l'inibitore dell'aromatasi per quanto riguarda il profilo di tossicità, con meno casi di frattura ossea e più casi di trombosi per le pazienti trattate con tamoxifene.

Gli autori si soffermano sulla considerazione che questi risultati sono a supporto dello switch dal tamoxifene all'inibitore dell'aromatasi per le pazienti che già sono in trattamento con l'antiestrogeno, ma non giustificano una scelta di terapia sequenziale dall'inizio: infatti, così facendo, le pazienti rimarrebbero esposte a un maggior rischio di recidiva nei primi due anni.

L'accumularsi di dati sugli inibitori dell'aromatasi, e in particolare sui loro effetti collaterali, permetterà poi probabilmente anche di individuare le pazienti a maggior rischio di sviluppare l'osteoporosi (e il conseguente aumento di rischio per le fratture scheletriche) e di approntare adeguate strategie di prevenzione.

Radioterapia

RECENSIONE A CURA DI L. LOZZA*

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al
LOCOREGIONAL RADIATION THERAPY
IN PATIENTS WITH HIGH-RISK BREAST CANCER
RECEIVING ADJUVANT CHEMOTHERAPY:
20-YEARS RESULTS OF THE BRITISH COLUMBIA
RANDOMIZED TRIAL
J Natl Cancer Inst 2005; 97: 116-126

Si tratta del trial randomizzato, condotto negli anni 1979-1986, in cui pazienti in premenopausa affette da carcinoma mammario sottoposte a mastectomia e chemioterapia adiuvante con CMF venivano o no candidate a radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali (37,5 Gy in 16 frazioni), del quale sono pubblicati i dati a 20 anni.

Alla luce dei risultati, gli autori affermano che la radioterapia riduce l'incidenza di recidive locoregionali (74% nelle 164 pazienti irradiate versus 90% nelle altre 154), della diffusione di malattia a distanza (31% versus 48%), della mortalità complessiva e per carcinoma mammario (sopravvivenza globale 47% versus 37%, breast cancer specific survival 53% versus 38%).

Dato di estremo interesse è che nelle pazienti con linfonodi positivi la radioterapia aumenta la sopravvivenza, indipendentemente dal numero di linfonodi interessati, ≥ 4 o da 1 a 3.

Lo studio fornisce inoltre dati sulla tossicità tardiva della radioterapia: segnala l'incidenza di mortalità per cause non neoplastiche, in particolare cardiologiche, non significativamente differente nei due gruppi, mentre

indica un persistente rischio aumentato di linfedema nelle pazienti irradiate.

I risultati futuri degli studi avviati in anni più recenti, che esploreranno il ruolo della radioterapia nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi e che definiranno se esiste un vantaggio derivante dall'irradiazione estesa alle catene mammarie interne, dovranno confrontarsi con i dati di questo trial.

L'introduzione negli schemi chemioterapici di nuovi farmaci attivi, antracicline, taxani, trastuzumab, tra l'altro potenzialmente cardiotossici, non renderà facile l'opera.

Questi dati, inoltre, confermano la necessità di tempi lunghi di follow-up, superiori a 15 anni, per documentare l'impatto di un trattamento adiuvante sulla sopravvivenza.

Harris EER, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ
IMPACT OF CONCURRENT
VERSUS SEQUENTIAL TAMOXIFEN
WITH RADIATION THERAPY IN EARLY-STAGE
BREAST CANCER PATIENTS
UNDERGOING BREAST CONSERVATION TREATMENT
J Clin Oncol 2005; 23: 11-16

Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, Di Giovanna MP, Burtness B, Haffty BG
SEQUENCE OF RADIOTHERAPY
WITH TAMOXIFEN
IN CONSERVATIVELY MANAGED
BREAST CANCER DOES NOT AFFECT
LOCAL RELAPSE RATES
J Clin Oncol 2005; 23: 17-23

Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al
SEQUENCING OF TAMOXIFEN AND RADIOTHERAPY
AFTER BREAST-CONSERVING SURGERY
IN EARLY-STAGE BREAST CANCER
J Clin Oncol 2005; 23: 29

IL tema dell'integrazione tra chemioterapia adiuvante e radioterapia è stato lungamente dibattuto, senza che a oggi sia ancora definito il timing ottimale.

Anche per quanto riguarda la sequenza tamoxifene (Tam) e radioterapia sono stati segnalati dubbi, soprattutto dopo le osservazioni riportate da studi preclinici in cui il Tam avrebbe indotto una minor efficacia della radioterapia, quando somministrata concomitante a esso.

In alcuni studi il Tam avrebbe determinato, in colture cellulari, un arresto delle cellule in G0/G1, fasi relativamente radioresistenti: in altri studi tale dato non era confermato o addirittura si dimostrava un'aumentata radiosensibilità con l'associazione Tam e radioterapia.

In alcune osservazioni cliniche si è poi evidenziata un'aumentata incidenza di fibrosi mammaria e polmonare in seguito alla somministrazione di Tam concomitante a radioterapia.

L'effetto del Tam non è stato pertanto univocamente definito.

Gli studi retrospettivi pubblicati nel numero 23 del *JCO* confrontano i risultati in pazienti trattate con Tam sequenziale o concomitante a radioterapia (Rt).

Pur con le consuete considerazioni inerenti gli studi retrospettivi e, in questo caso, tenuto conto dell'impossibilità di valutare omogeneamente le popolazioni presentate nei tre studi, è possibile comunque riassumere conclusioni concordanti.

Non sono state evidenziate differenze nel controllo locale e nell'evoluzione sistemica della malattia e gli autori ritengono adeguate entrambe le scelte di somministrazione del trattamento ormonale.

Non è ipotizzabile alcun trial randomizzato che sostenga queste conclusioni, dato anche il sempre più largo utilizzo degli inibitori delle aromatasi.


Anche per questa classe di farmaci, però, rimanendo simile l'induzione di arresto delle cellule in fase G1, sarebbe auspicabile uno studio che approfondisca l'aspetto dell'eventuale ridotta radiosensibilità qualora utilizzati concomitanti alla radioterapia.

Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ

ANALYSIS OF AXILLARY COVERAGE DURING TANGENTIAL RADIATION THERAPY TO THE BREAST
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 163-168

Reed DR, Lindsley SK, Mann GN, et al

AXILLARY LYMPH NODE DOSE WITH TANGENTIAL BREAST IRRADIATION
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 358-364

 uando prescritta, l'irradiazione della mammella in toto mediante i classici campi tangenziali, so-

lo una modesta percentuale di volume di ascella viene coinvolta.

I due studi pubblicati riportano i valori di dose che l'ascella, non intenzionalmente compresa nei campi di trattamento, riceve.

In linea con quanto già pubblicato da altri autori, si ribadisce che per l'irradiazione dell'ascella è necessaria l'identificazione dei volumi con conseguenti campi disegnati ad hoc: i campi tangenziali standard per la radioterapia della mammella non coprono mai a dose terapeutica l'ascella.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al

SEQUENCING OF CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY IN EARLY-STAGE BREAST CANCER: UPDATED RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMISED TRIAL
J Clin Oncol 2005; 23: 1934-1940

Ceilley E, Jaggi R, Goldberg S, et al

RADIOTHERAPY FOR INVASIVE BREAST CANCER IN NORTH AMERICA AND EUROPE: RESULTS OF A SURVEY
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 365-373

Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, et al

MALIGNANT BREAST TUMORS AFTER RADIOTHERAPY FOR A FIRST CANCER DURING CHILDHOOD
J Clin Oncol 2005; 23: 197-204

Qualità di vita disagi e relazioni

* Metis Centro Studi in Oncologia,
Formazione e Terapia – Milano

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

La valutazione della qualità di vita delle donne sottoposte a indagini diagnostiche e a interventi al seno avviene sempre più spesso attraverso questionari appositi. Questo modo di procedere riduce la mente dei ricercatori alla semplice deduzione numerica, evitando la relazione di senso con le pazienti. Abbiamo scelto alcuni lavori che hanno in comune questo metodo di valutazione.

**Macdonald L, Bruce J, Scott NW,
Smith WC, Chambers WA**

LONG-TERM FOLLOW-UP OF BREAST CANCER SURVIVORS WITH POST-MASTECTOMY PAIN SYNDROME
British Journal of 2005 Jan 31; 92 (2): 225-30

La post-mastectomy pain syndrome è una complicanza nota dopo chirurgia per tumore al seno della quale poco si sa circa l'evoluzione a lungo termine.

Nel 1996 Smith et al avevano evidenziato un'incidenza della sindrome del 43% su un campione di 408 donne operate.

Questo studio vuole valutare questa sindrome in un periodo compreso tra i 7 e i 12 anni dopo l'intervento e comprenderne l'impatto sulla qualità di vita. Lo studio è stato svolto su 138 donne con una distanza media dall'intervento di circa nove anni.

Più della metà del campione analizzato (52%) ha riportato di soffrire ancora della sindrome dolorosa e in questo gruppo i punteggi nella scala per la valutazione della qualità di vita

erano significativamente più bassi rispetto al gruppo nel quale la sindrome era regredita nel tempo.

La valutazione attraverso il questionario ha portato a conclusioni brillanti? Ha aggiunto qualcosa al nostro sapere e al cambiamento delle nostre terapie? Sicuramente ha aumentato la lista delle pubblicazioni degli autori.

Helgeson VS, Tomich PL

SURVIVING CANCER: A COMPARISON OF 5-YEAR DISEASE-FREE BREAST CANCER SURVIVORS WITH HEALTHY WOMEN
Psycho-Oncology 2005 Apr; 14 (4): 307-17

Le donne operate per cancro al seno, tra le differenti tipologie di tumore, presentano una sopravvivenza tra le più alte.

Lo studio vuole valutare la qualità di vita delle donne operate raffrontandola con quella di donne sane di pari età.

Non sono emerse differenze statisticamente apprezzabili tra i due gruppi nella maggior parte degli indicatori. Comunque, le donne operate al seno hanno evidenziato maggiori difficoltà nel campo delle attività fisiche, maggiori sintomi fisici. Confrontando le donne operate senza recidive con quelle operate che avevano avuto recidive di malattia, queste ultime sono risultate con una qualità di vita decisamente più bassa: meno affetti positivi, più affaticabilità, maggiori idee di intrusione o di abbandono. Questi

dati portano gli autori a concludere che l'unica differenza tra donne operate per cancro al seno e donne sane si evidenzia nella funzionalità fisica. Idem come sopra

Clark B, Sitzia J, Harlow W

INCIDENCE AND RISK OF ARM OEDEMA FOLLOWING TREATMENT FOR BREAST CANCER: A THREE-YEAR FOLLOW-UP STUDY
Qjm 2005 May; 98 (5): 343-8

Linfedema dopo svuotamento ascellare per cancro al seno ha un'incidenza, in letteratura, che varia dal sei all'83%. È sempre stato associato a una gran varietà di fattori di rischio.

Questo studio vuole valutare la reale incidenza del linfedema e la forza dei diversi fattori di rischio (utilizzo di aghi nel ricovero, procedure chirurgiche, Body Mass Index (BMI), età, stato e numero dei linfonodi asportati, lato dominante) su 251 donne operate per tumore al seno. Di queste, 188 erano disponibili per un controllo a tre anni di distanza dall'intervento.

L'analisi dei risultati mette in evidenza che il 20,7% delle donne presentava linfedema. Gli unici fattori di rischio rilevati sono: l'utilizzo di aghi durante il ricovero, la mastectomia totale e un BMI \geq 26.

Qui non parliamo di questionari, ma di un campo in cui non vi è nulla di nuovo sotto il sole. E, pur di pubblicare, a volte si riesce a tirar fuori dal cappello a cilindro assurde in-verità!

Epidemiologia e prevenzione

* UO Epidemiologia Clinico
Descrittiva, Cspo – Firenze

RECENSIONE A CURA DI E. PACI*

**Moss S, Waller M, Anderson TJ,
Cuckle H, Trial Management Group**

RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

OF MAMMOGRAPHIC SCREENING IN WOMEN

FROM AGE 40: PREDICTED MORTALITY BASED

ON SURROGATE OUTCOME MEASURES

British Journal of Cancer 2005 Mar 14; 92 (5):
955-60

**Moss S, Thomas I, Evans A, Thomas B,
Johns L, Trial Management Group**

RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

OF MAMMOGRAPHIC SCREENING IN WOMEN

FROM AGE 40: RESULTS OF SCREENING

IN THE FIRST 10 YEARS

British Journal of Cancer 2005 Mar 14; 92 (5):
949-54

Questi due articoli pubblicati sul *British Journal of Cancer* illustrano i primi risultati del trial clinico randomizzato che è stato avviato nel Regno Unito da ormai 10 anni per valutare l'efficacia della mammografia nelle donne di età 41-42 anni. Come è noto, negli anni scorsi la controversia sull'uso della mammografia in giovane età è stata estremamente vivace e la conferenza di Consenso del *National Cancer Institute* nel 1997 aveva, con roventi polemiche, concluso negativamente i suoi lavori aprendo un dibattito senza fine, di cui abbiamo parlato in diverse occasioni. Nella pubblicazione sugli effetti a lungo termine dello screening mammografico, pubblicato da *The Lancet* nel 2002, Nystrom ha documentato un minore effetto nella riduzione di mortalità per

il gruppo nella fascia di età 40-44 alla randomizzazione, confermando le precedenti valutazioni.

I dati relativi allo studio inglese confermano queste considerazioni. Le predizioni della riduzione di mortalità stimano un beneficio del 10% per la fascia di età 40-41 anni e fanno presumere quindi un effetto ridotto rispetto a quanto osservato in fasce di età più anziane.

Nel secondo studio vengono presentati alcuni indicatori principali di performance. Mentre il tasso di richiami totale è nel complesso paragonabile a quello osservato negli attuali programmi di screening, suggerendo che non vi sia specifica particolarità nella fase di accertamento diagnostico, è interessante osservare che il tasso di identificazione è comparabile al primo screening e ai ripetuti. Naturalmente la valutazione è resa complessa dal fatto che intorno ai 45 anni si impenna la curva di incidenza, pure vi sono indicazioni per una modesta riduzione del tasso di identificazione tra primo screening e screening ripetuto. Questo dato può confermare l'attesa velocità di crescita in età giovane e quindi i problemi per lo screening che ne derivano.

In Italia è in corso di svolgimento uno studio che sta cercando di valutare la performance dello screening nelle donne giovani e che ha un disegno dello studio molto simile a quello del trial inglese. Nel prossimo anno saranno disponibili le prime valutazioni.

I dati presentati dagli autori britannici, seppure preliminari, confermano l'orientamento che si è sviluppato in questi ultimi anni diretto all'identificazione di gruppi a maggior rischio attraverso l'utilizzo di appositi score e la necessità di personalizzare i protocolli, anche in considerazione della densità mammografica.

I risultati finora ottenuti confermano l'opportunità che la decisione di iniziare la mammografia appena compiuti i quarant'anni sia considerata una decisione da assumere da parte della donna nel contesto di un processo informato di decisione in cui vengano ben discussi aspetti positivi e negativi, costi e benefici.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Olsen AH, Njor SH, Vejborg I,
Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, et al**

BREAST CANCER MORTALITY IN COPENHAGEN

AFTER INTRODUCTION OF MAMMOGRAPHY

SCREENING: COHORT STUDY. [SEE COMMENT].

BMJ 2005 Jan 29; 330 (7485): 220