

# Epidemiologia e prevenzione

\* UO Epidemiologia Clinico Descrittiva,  
Cspo – Firenze

RECENSIONE A CURA DI G. GORINI\*, E. PACI\*

**Rijnsburger AJ, van Oortmarsen GJ,  
Boer R, Draisma G et al**

MAMMOGRAPHY BENEFIT IN THE CANADIAN  
NATIONAL BREAST SCREENING STUDY-2:  
A MODEL EVALUATION  
*Int J Cancer* 2004 Jul 10; 110 (5): 756-62

**Gorini G, Zappa M, Miccinesi G,  
Paci E, Seniori Costantini A**

BREAST CANCER MORTALITY TRENDS  
IN TWO AREAS OF THE PROVINCE  
OF FLORENCE, ITALY, WHERE SCREENING  
PROGRAMMES STARTED IN THE 1970S AND 1990S  
*Br J Cancer* 2004 May 4; 90 (9): 1780-3

Il Canadian National Breast Screening Study-2 (Cnbss-2) è un trial randomizzato effettuato in donne reclutate volontariamente di età compresa tra 50 e 59 anni. Lo studio è stato disegnato con il fine di comparare la riduzione di mortalità per tumore della mammella nel braccio di intervento, caratterizzato da uno screening annuale con effettuazione di mammografia e di esame fisico (Clinical Breast Examination: Cbe), con la riduzione di mortalità nel braccio di controllo, contraddistinto da uno screening annuale con esecuzione solo di Cbe. Questo trial non ha dimostrato nessuna significativa riduzione di mortalità per tumore della mammella nel braccio di intervento. L'articolo di Rijnsburger et al, applica ai dati del Cnbss-2, relativi a 39.405 donne che hanno aderito volontariamente allo studio, il modello Miscan (Microsimulation Screening Analy-

sis) al fine di stimare la sensibilità del Cbe e del Cbe + mammografia; ma, soprattutto, la riduzione attesa di mortalità per tumore della mammella che si osserverebbe in un programma di screening annuale basato solo su Cbe rispetto a nessuno screening, e la riduzione attesa di mortalità in uno screening caratterizzato da effettuazione di mammografia e Cbe. I risultati a cui arrivano Rijnsburger et al, sono molto interessanti: la riduzione attesa di mortalità da un programma di screening caratterizzato da esecuzione di mammografia e da Cbe è del 34,1% a 11 anni di follow-up, rispetto a una situazione senza alcun tipo di screening. Nel caso di un programma di screening con solo Cbe, la riduzione attesa di mortalità risulta del 20,5% a 11 anni di follow-up, rispetto a una condizione di non screening. Quindi, per sottrazione (34,1% meno 20,4%), si ottiene una riduzione minima attesa di mortalità del 13,6% per un programma di screening con effettuazione esclusivamente di mammografia, per donne di un'età compresa tra 50 e 59 anni. Questa stima di riduzione di mortalità, commentano gli autori, è plausibile, anche prendendo in considerazione altri trial che valutano programmi di screening.

L'approccio basato sui modelli di simulazione Miscan è sicuramente molto utile nel cercare di distinguere quale può essere il contributo della mammografia e quale quello dell'esame clinico. Ciononostante fare delle

inferenze su diverse policy da adottare (programmi con o senza mammografia) rimane estremamente difficile in base a dati epidemiologici che non si era pensato di raccogliere con questo obiettivo.

Il secondo articolo preso in considerazione, riguarda una valutazione della mortalità per tumore della mammella nelle due aree della provincia di Firenze dove l'attività di screening è iniziata rispettivamente negli anni settanta (Early Screening [Es] Area) e negli anni novanta (Late Screening [Ls] Area). La mortalità, nel periodo 1985-2000, è diminuita del 41% nell'area Es e dell'11% nell'area Ls. Riduzioni significative di mortalità sono state rilevate nell'area Es per quanto riguarda le classi di età 45-54 anni (riduzione del 61%), e 65-74 anni (diminuzione del 45%). Nell'area Ls, invece, non sono state osservate riduzioni significative nella mortalità età-specifiche.

Il calo di mortalità nell'area Es è attribuibile sia al programma di screening sia a miglioramenti nel trattamento, mentre quella nell'area Ls dipende esclusivamente da un miglioramento delle cure, visto che l'attività di screening è iniziata solo negli anni novanta. Quindi si può stimare che una riduzione del 30% circa di mortalità, ottenuta sempre per differenza (41%-11%), è attribuibile all'attività di screening nell'area Es nell'arco dei 15 anni considerati (1985-2000).

La riduzione di mortalità nelle donne con età compresa tra 45 e 54 an-

ni dell'area Es può essere messa in relazione con il fatto che, fino al 1993, in questa area veniva offerto anche a donne di tale fascia di età la possibilità di effettuare la mammografia. Infatti, circa un terzo di mammografie eseguite in questa zona nel periodo 1985-93, hanno riguardato donne di età compresa tra 40 e 49 anni. In conclusione, entrambi gli articoli suggeriscono che i programmi mammografici di screening determinano una riduzione significativa di mortalità per tumore della mammella.

### SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**de Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ**  
QUANTITATIVE INTERPRETATION OF AGE-SPECIFIC MORTALITY REDUCTIONS FROM THE SWEDISH BREAST CANCER-SCREENING TRIALS  
*J Natl Cancer Inst* 1995 Aug 16; 87 (16): 1217-23

**Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C**  
CANADIAN NATIONAL BREAST SCREENING STUDY-2: 13-YEAR RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL IN WOMEN AGED 50-59 YEARS  
*J Natl Cancer Inst* 2000 Sep 20; 92 (18): 1490-9

**Paci E, Duffy SW, Giorgi D et al**  
ARE BREAST CANCER SCREENING PROGRAMMES INCREASING RATES OF MASTECTOMY? OBSERVATIONAL STUDY  
*BMJ* 2002 Aug 24; 325 (7361): 418

**Paci E, Duffy SW, Giorgi D et al**  
QUANTIFICATION OF THE EFFECT OF MAMMOGRAPHIC SCREENING ON FATAL BREAST CANCERS: THE FLORENCE PROGRAMME 1990-96  
*Br J Cancer* 2002 Jul 1; 87 (1): 65-9

**Paci E, Giorgi D, Bianchi S et al**  
ASSESSMENT OF THE EARLY IMPACT OF THE POPULATION-BASED BREAST CANCER SCREENING PROGRAMME IN FLORENCE (ITALY) USING MORTALITY AND SURROGATE MEASURES  
*Eur J Cancer* 2002 Mar; 38 (4): 568-73

**van Oortmarsen GJ, Habbema JD, van der Maas PJ et al**  
A MODEL FOR BREAST CANCER SCREENING  
*Cancer* 1990 Oct 1; 66 (7): 1601-12

## ● RASSEGNA

\* Divisione di Oncologia Sperimentale, Istituto Nazionale Tumori – Milano

# Immunologia

RECENSIONE A CURA DI S. MÈNARD\*

**Jotsuka T, Okumura Y, Nakano S et al**  
PERSISTENT EVIDENCE OF CIRCULATING TUMOR CELLS DETECTED BY MEAN OF RT-PCR FOR CEA MRNA PREDICTS EARLY RELAPSE: A PROSPECTIVE STUDY IN NODE-NEGATIVE BREAST CANCER  
*Surgery* 2004 Apr; 135 (4): 419-426

**IL** presente lavoro dimostra che la presenza di cellule neoplastiche nel sangue periferico, identificate come cellule Cea-positive mediante RT-PCR, è associata a una cattiva prognosi in 100 casi di carcinoma della mammella linfonodi-negativi. Nel trial è stato confermato, inoltre, che la presenza di cellule neoplastiche anche dopo l'intervento rende ancora peggiore la prognosi.

**Sugita Y, Wada H, Fujita S et al**  
NY-ESO-1 EXPRESSION AND IMMUNOGENICITY IN MALIGNANT AND BENIGN BREAST TUMORS  
*Cancer Res* 2004 Mar 15; 64 (6): 2199-2204

**N**Y-ESO-1 è la sigla di un nuovo antigene tumorale identificato in alcuni tumori incluso il carcinoma della mammella.

Tuttavia mentre il mRNA per questo antigene è stato riscontrato in 37 tumori della mammella su 88, solo uno di questi casi esprimeva anche la proteina.

In un caso risultato positivo per la presenza della proteina è stata riscontrata anche la presenza di anticorpi diretti contro questo nuovo antigene.

**Pupa SM, Argraves SW, Forti S et al**  
IMMUNOLOGICAL AND PATHOBIOLOGICAL ROLES OF FIBULIN-1 IN BREAST CANCER  
*Oncogen* 2004 2004 Mar 18; 23 (12): 2153-60

**Q**uesto lavoro identifica una proteina della matrice iperespressa in circa il 35% dei carcinomi della mammella, come un antigene contro il quale le pazienti possono sviluppare anticorpi specifici.

Studi retrospettivi indicano che la sopravvivenza a lungo termine è migliore per le pazienti con tumori esprimenti fibulina in presenza di un infiltrato linfoide, suggerendo un controllo immunologico della progressione tumorale.

# Genetica

RECENSIONE A CURA DI M.L. BRANDI\*

**Zhu G, Gilchrist R,  
Borley N et al**

REDUCTION OF TSG101 PROTEIN  
HAS A NEGATIVE IMPACT  
ON TUMOR CELL GROWTH

*Int J Cancer* 2004 Apr 20; 109 (4): 541-7

L'era post-genomica ha spostato l'interesse della ricerca verso studi che consentono di conoscere la funzione dei geni. In questo contesto la metodica che prevede l'utilizzo di siRNA (small interference Rna) si è dimostrata potentissima per accelerare gli studi di Knockdown genetico. I siRNA sono piccole molecole di Rna a doppio filamento che riconoscono mRNA complementari, degradandoli per via cellulare. Questo processo prende il nome di Rna interference (Rnai), (Elbashir 2001, Harborth et al, 2001).

I primi siRNA utilizzati venivano preparati in vitro e trasfettati direttamente nelle cellule, come nel caso descritto in questo lavoro di Zhu G et al. Recentemente, altri lavori hanno proposto l'utilizzo di plasmidi che consentono l'espressione di siRNA d'interesse quando sono trasfettati in cellule di mammifero (Sui 2002, Lee 2002, Paddison 2002, Brummelkamp 2002), creando un modello di studio stabile.

Il lavoro svolto da Zhu e dai suoi collaboratori ha consentito di ottenere informazioni sull'espressione del gene TSG101.

Per questo studio sono state utilizzate cellule di tumore della prosta-

ta (PC3) e di tumore della mammella (MDA-MB-231). Entrambe le linee cellulari hanno mostrato negli esperimenti di western blotting una down-regolazione del gene TSG101 dopo la trasfezione con siRNA, contribuendo a un arresto della crescita in fase G1/S e una riduzione nel passaggio delle cellule nelle fasi G2/Mitosis/G1.

Grazie a questi nuovi dati, il gene TSG101, ritenuto fino a oggi gene oncosoppressore, sembra comportarsi invece come un vero oncogene. L'espressione del gene TSG101 si dimostra quindi cruciale per il mantenimento dei parametri della cellula tumorale (progressione del ciclo cellulare, crescita cellulare, eccetera), contribuendo alla malignità e alla proliferazione del tumore.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Edwards KM, Munger K**

DEPLETION OF PHYSIOLOGICAL LEVELS  
OF THE HUMAN TID1 PROTEIN RENDERS  
CANCER CELL LINES RESISTANT TO APOPTOSIS  
MEDIATED BY MULTIPLE EXOGENOUS STIMULI  
*Oncogen* 2004 May 24

**Gal S, Fidler C, Lo YM et al**

QUANTITATION OF CIRCULATING DNA  
IN THE SERUM OF BREAST CANCER PATIENTS  
BY REAL-TIME PCR  
*Br J Cancer* 2004 Mar 22; 90 (6): 1211-5

**Hao X, Sun B, Hu L et al**

DIFFERENTIAL GENE AND PROTEIN EXPRESSION

IN PRIMARY BREAST MALIGNANCIES  
AND THEIR LYMPH NODE METASTASES  
AS REVEALED BY COMBINED CDNA MICROARRAY  
AND TISSUE MICROARRAY ANALYSIS  
*Cancer* 2004 Mar 15; 100 (6): 1110-22

**Krippel P, Langsenlehner U, Renner W et al**

THE 825C>T POLYMORPHISM OF THE G-PROTEIN  
BETA-3 SUBUNIT GENE (GNB3)  
AND BREAST CANCER  
*Cancer Lett* 2004 Mar 31; 206 (1): 59-62

**Nencioni A, Sandy P, Dillon C, Kissler S,  
Blume-Jensen P, Van Parijs L**

RNA INTERFERENCE FOR THE IDENTIFICATION  
OF DISEASE-ASSOCIATED GENES  
*Curr Opin Mol Ther* 2004 Apr; 6 (2): 136-40

**Wang JW, Gamsby JJ, Highfill SL et al**

DEREGULATED EXPRESSION OF LRBA  
FACILITATES CANCER CELL GROWTH  
*Oncogen* 2004 May 20; 23 (23): 4089-97

# Ecografia

RASSEGNA A CURA DI A.M. GUERRIERI\*, J. NORI\*\*

\* Servizio Autonomo Radiologia Indirizzo Senologico (Saris)  
Centro Riferimento Regione Puglia AO Policlinico – Bari  
\*\* Unità Operativa Radiodiagnostica 2, AO Careggi – Firenze

**Ronka R, Krogerus L, Leppanen E, von Smitten K, Leidenius M**

RADIO GUIDED OCCULT LESION LOCALIZATION IN PATIENTS UNDERGOING BREAST CONSERVING SURGERY

AND SENTINEL NODE BIOPSY

*American Journal of Surgery* 2004; 187 (4): 491-6

**L** lavoro proposto dai chirurghi finlandesi riferisce sulla validità e sull'accuratezza dell'escissione di lesioni non palpabili sottoposte a reperimento mediante la tecnica Roll con iniezione di radiofarmaco sotto guida ecografica.

La casistica presentata è composta da 215 casi suddivisi in tre gruppi:

- 64 pazienti sottoposte a Roll con iniezione di radiofarmaco intratumorale con guida ecografica;
- 14 pazienti sottoposte a reperaggio con filo metallico sotto guida radiologica;
- 137 pazienti portatrici di lesioni palpabili.

Nelle conclusioni gli autori riportano che nel gruppo sottoposto a intervento dopo reperaggio con radiofarmaco (Rollus guidata) e in quello sottoposto a escissione per lesioni palpabili si presenta la stessa percentuale di errore, in considerazione della distanza margine-tumore (da 0 a 3 mm) e per la eventuale infiltrazione dei margini; nello specifico 6% per la Roll e 5% per le lesioni palpabili.

Non viene fatta menzione dei 14 casi sottoposti a reperaggio con filo metallico su guida radiologica.

Di scarso interesse risultano le conclusioni raggiunte che sottolineano la medesima accuratezza diagnostica della resezione chirurgica su lesioni palpabili confrontata con la Rollus guidata per lesioni non palpabili, in quanto confrontano metodi diversi su patologie tra loro differenti per modalità di presentazione e approccio chirurgico. Non è stato affrontato lo studio in fase intraoperatoria.

A nostro avviso sarebbe stato probabilmente più appropriato un confronto tra diverse tecniche di reperaggio per lesioni non palpabili valutate singolarmente (per esempio filo metallico versus Roll o carbone sterile) o associate tra loro (per esempio carbone sterile + Roll versus filo metallico).

**Chapellier C, Balu-Maestro C, Chauvel C, Brunet Y, Novellas S**

EXTENSION GANGLIONNAIRE DANS LE CANCER DU SEIN, DE NOUVELLES PISTES EN IMAGERIE: LE PONCTIONS GUIDEE PAR ECOGRAPHIE

*Le Sein* 2004; 14 (2): 201-203

**Q**uesto lavoro, di estrema attualità, valuta la sensibilità e la specificità della ecografia associata alla citologia ecoguidata su linfonodi ascellari con ago da 21 G, in donne portatrici di neoplasia mammaria con indicazione a intervento chirurgico.

Oltre a riportare i valori relativi alla propria esperienza personale, gli autori riferiscono i dati di sensibilità e specificità relativi a esperienze recen-

ti di altri centri con valori che oscillano per la sensibilità dal 56 al 97% e per la specificità dal 92 al 100%.

La valutazione complessiva e le conclusioni sono di sicuro interesse e invitano a ponderare attentamente nel fare il bilancio prechirurgico di donne portatrici di neoplasia mammaria candidate a biopsia del linfonodo sentinella (Snlb). È noto che, ove indicata, la Snlb è gravata da una lettura intraoperatoria non confermata da quella definitiva in percentuali variabili dal 15 al 25%, cosa che obbliga il chirurgo a un secondo intervento sull'ascella.

L'ecografia ascellare in mani esperte associata alla Fnac può anticipare la diagnosi di eventuale localizzazione metastatica linfonodale e autorizzare il chirurgo a pianificare una linfadenectomia senza ricorrere alla Snlb.

Resta da stabilire il ruolo della Core Biopsy sui linfonodi ascellari, metodica non scevra da rischi ma di semplice esecuzione ed elevata sensibilità e specificità come riferito in letteratura.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Fornage BD, Sneige N, Ross MI et al**

SMALL (≤ 2 CM) BREAST CANCER TREATED WITH US GUIDED RADIOFREQUENCY ABLATION: FEASIBILITY STUDY

*Radiology* 2004; 231: 215-224

# 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

**Denkert C, Winzer KJ, Hauptmann S**

PROGNOSTIC IMPACT OF CYCLOOXYGENASE-2 IN BREAST CANCER

*Clin Breast Cancer* 2004; 4: 428-433

IL modello del carcinoma del colon ha dimostrato quanto sia importante il ruolo biologico-clinico che la ciclossigenasi e, in particolare, la isoforma 2 (Cox 2) riveste nella patologia oncologica. In particolare, ne è stato evidenziata la capacità di promuovere, attraverso la prostaglandina E (2), la proliferazione cellulare, l'angiogenesi, la resistenza all'apoptosi, l'invasività e l'immunosoppressione. Inoltre, nel modello del carcinoma del colon, la valutazione dell'espressione tissutale tumorale di Cox 2 ha dimostrato di rivestire un importante valore prognostico, così come l'utilizzo di farmaci anti Cox 2 di ridurre il rischio di sviluppo di cancro.

Questa revisione di Denkert et al, prende invece in considerazione il ruolo di Cox 2 nel carcinoma della mammella discutendone i dati epidemiologici e preclinici così come il ruolo prognostico. Oltre a confermare il ruolo cruciale che Cox 2 riveste attraverso le prostaglandine nell'interazione tumore-ospite, nell'attività aromatasi stromale, nell'incremento dell'angiogenesi e nella proliferazione cellulare tumorale, la ricerca rivede otto differenti lavori immunoistochimici che, con analisi retrospettive, han-

no studiato l'espressione di Cox 2 in circa 2.400 pazienti con carcinoma mammario. Il 40% di queste pazienti sono risultate classificabili come Cox 2 positive, status che è risultato associato con indicatori patologici di cattiva prognosi, come presenza di metastasi linfonodali, scarsa differenziazione citoistologica e grandi dimensioni tumorali. Quattro di questi otto studi hanno inoltre verificato una significativa relazione tra espressione di Cox 2 e peggiore andamento clinico della malattia.

Gli autori concludono che gli inibitori di Cox 2 probabilmente possono rappresentare un'opzione preventivo-terapeutica anche in pazienti con carcinoma mammario.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Benoit V, Relic B, Leval XD XE et al**

REGULATION OF HER-2 ONCOGENE EXPRESSION BY CYCLOOXYGENASE-2 AND PROSTAGLANDINE2  
*Oncogen* 2004; 23: 1631-1635

**Boland GP, Butt IS, Prasad R et al**

COX-2 EXPRESSION IS ASSOCIATED WITH AN AGGRESSIVE PHENOTYPE IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU  
*Br J Cancer* 2004; 90: 423-429

**Davies G, Salter J, Hills M et al**

CORRELATION BETWEEN CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION AND ANGIOGENESIS IN HUMAN BREAST CANCER  
*Clin Cancer Res* 2003; 9: 2651-2656

**Wang D and Dubois RN**

CYCLOOXYGENASE-2: POTENTIAL TARGET IN BREAST CANCER

*Semin Oncol* 2004; 31 (1 Suppl 3): 64-73

## BIOMARCATORI CIRCOLANTI

**Denkert C, Winzer KJ, Hauptmann S**

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-BINDING PROTEIN 3 INDUCES CASPASE-DEPENDENT APOPTOSIS THROUGH A DEATH RECEPTOR-MEDIATED PATHWAY IN MCF-7 BREAST CANCER CELLS  
*Cancer Res* 2004; 64: 2229-2237

**Rehnan AG, Zwahlen M, Minder C et al**

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR (IGF)-I, IGF BINDING PROTEIN-3, AND CANCER RISK: SYSTEMATIC REVIEW AND META-REGRESSION ANALYSIS  
*Lancet* 2004; 363: 1346-1353

Negli ultimi anni numerosi studi hanno messo in relazione variazioni nel sistema IGF/IGFBP e rischio di sviluppare differenti neoplasie (mammella, colonretto, prostata, polmone) nella popolazione generale. In particolare, livelli aumentati di IGF-I o livelli ridotti di IGFBP-3 indicherebbero un rischio aumentato.

Il primo articolo selezionato è uno studio in vitro che identifica un razionale per l'ipotetico effetto protettivo di alti livelli di IGFBP-3. Gli autori hanno dimostrato che la IGFB-3 induce l'apoptosi attraverso un meccanismo indipendente dall'IGF in linee

cellulari di carcinoma mammario umano MCF7. L'induzione di IGFBP-3 nel modello sperimentale causava un'inibizione della sintesi di Dna che non vedeva coinvolto l'asse IGF-recettore per l'IGF e provocava un incremento dell'attività della caspasi e dell'apoptosi.

Gli autori hanno confermato tali risultati transfettando con un IGFBP-3 incapace di legare gli IGFs, corroborando ulteriormente l'ipotesi di un'azione indipendente dall'asse IGF/IGFr. Ulteriori analisi hanno permesso di correlare l'effetto antiapoptotico della IGFBP-3 all'attivazione delle caspasi -8 e -7. Complessivamente, i risultati di questo studio mostrano che l'IGFBP-3 funziona come un regolatore negativo della crescita delle cellule di carcinoma mammario in coltura, attraverso un meccanismo diverso e indipendente dall'IGF, e offrono un razionale per l'effetto protettivo di alti livelli di IGFBP-3 osservato in vivo.

Quasi contemporaneamente esce il secondo lavoro selezionato, che riporta i risultati di una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura sul ruolo di IGF-I e IGFBP-3 come fattori di rischio per neoplasie di prostata, mammella (analizzando separatamente pre e postmenopausa), colonretto e polmone.

Gli autori hanno identificato 21 studi che rispondevano ai criteri di selezione (per complessivi 26 set di dati); complessivamente, gli studi selezionati includevano 3.609 casi e 7.137 controlli.

Concentrazioni elevate di IGF-I sono risultate associate con un aumentato rischio di carcinoma della prostata (Odd Ratio 1,49; IC 95%: 1,14-1,95) e di carcinoma della mammella in premenopausa (OR 1,65; IC: 1,26-2,08). Sorprendentemente, elevate concentrazioni di IGFBP-3 risultano anche associate con un aumentato rischio di carcinoma della mammella in premenopausa (OR 1,51; IC: 1,01-2,27). Livelli elevati di IGFBP-3 conservavano un significato protettivo solo per il cancro del polmone.

Le associazioni risultavano più forti negli studi che hanno utilizzato il plasma anziché il siero come campione biologico e nelle ricerche caso-controllo.

La revisione sistematica porta a concludere che le concentrazioni di IGF-I e IGFBP-3 nel sangue sono in effetti associate con un aumento del rischio di sviluppare alcune comuni neoplasie. Tuttavia il livello di rischio sembra modesto e condizionato dal disegno dello studio e dalla standardizzazione delle modalità di raccolta e trattamento dei campioni biologici per la determinazione dei biomarcatori.

Mettendo a confronto i due lavori selezionati emerge un aspetto interessante.

Lo studio di Klim et al, identifica, con una metodologia solida, ben disegnata e correttamente condotta, un meccanismo biologico attraverso il quale la IGFBP-3 esercita un ruolo inibitorio sulla crescita della cellula neoplastica, in accordo con un potenziale ruolo protettivo del biomarcatore in vivo, evidenziato in diversi lavori e revisioni narrative.

Per contro, lo studio condotto da Rehenan et al, anch'esso condotto con una metodologia affidabile e robusta (revisione sistematica e metanalisi), porta a concludere che, dalle evidenze disponibili in vivo, la IGFBP-3, almeno nelle donne in postmenopausa, sarebbe associata a un maggior rischio di sviluppare una neoplasia mammaria.

Pertanto, i risultati ottenuti sul modello sperimentale (MCF7) sono in contrasto con le risultanze ricavate dalla revisione degli studi condotti in vivo. In realtà, precedenti studi in vitro (McCaig C, Perks CM, Holly JM, *J Cell Sci* 2002; 115: 4293-303) avevano già mostrato che, nelle linee cellulari di carcinoma mammario Hs578T, la IGFBP-3 può esercitare un effetto antiapoptotico e quindi pro neoplastica.

Questa analisi comparativa fra uno studio di base e uno di revisione sistematica di dati clinici mette in risalto la complessità, tutt'ora esplorata

solo in parte, del rapporto fra il sistema IGF/IGFr/IGFBP e il rischio di insorgenza di comuni neoplasie; ma suggerisce altresì di considerare con prudenza i risultati ottenuti in modelli sperimentali; essi infatti, anche se correttamente condotti, plausibili e convincenti, possono comunque rappresentare una realtà biologica a volte lontana dalla situazione clinica in cui si sviluppa la neoplasia.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Baker MK, Mikhitarian K, Osta W et al**  
MOLECULAR DETECTION OF BREAST CANCER CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF ADVANCED-STAGE BREAST CANCER PATIENTS USING MULTIMARKER REAL-TIME REVERSE TRANSCRIPTION-POLYMERASE CHAIN REACTION AND A NOVEL POROUS BARRIER DENSITY GRADIENT CENTRIFUGATION TECHNOLOGY  
*Clin Cancer Res* 2003; 9: 4865-4871

**Boccardo F, Lunardi G, Guglielmini P et al**  
SERUM ENTEROLACTONE LEVELS AND THE RISK OF BREAST CANCER IN WOMEN WITH PALPABLE CYSTS  
*Eur J Cancer* 2004; 40: 84-89

**Gal S, Fidler C, Lo YM et al**  
QUANTITATION OF CIRCULATING DNA IN THE SERUM OF BREAST CANCER PATIENTS BY REAL-TIME PCR  
*Br J Cancer* 2004; 90: 1211-1215

**Granato AM, Nanni O, Falcini F et al**  
BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR SERUM LEVELS IN BREAST CANCER PATIENTS AND HEALTHY WOMEN: USEFUL AS DIAGNOSTIC TOOLS?  
*Breast Cancer Res* 2004; 6: R38-45

**Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Kakolyris S et al**  
ASSESSMENT OF HIGHLY ANGIOGENIC AND DISSEMINATED IN THE PERIPHERAL BLOOD DISEASE IN BREAST CANCER PATIENTS PREDICTS FOR RESISTANCE TO ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND EARLY RELAPSE  
*Int J Cancer* 2004; 108: 620-627

# Patologia

RECENSIONE A CURA DI A. SAPINO\*

La scelta corretta di una tecnica per la valutazione di marcatori tumorali è di importanza fondamentale per il patologo e il clinico. La valutazione dell'espressione e dell'amplificazione di HER2 nel carcinoma della mammella ha indotto una pleora di lavori scientifici volti a paragonare i risultati di anticorpi diversi tra di loro e la metodica Fish. Dai dati di letteratura e da trial clinici la metodica Fish, che valuta l'amplificazione del gene HER2 su sezioni istologiche, pare essere più predittiva della risposta al trattamento con il monoclonale umanizzato trastuzumab. Contemporaneamente alcuni studi hanno proposto la metodica Fish per la valutazione del gene della topoisomerasi II alpha. La topoisomerasi II alpha è un enzima essenziale nella funzione cellulare come componente strutturale sia dei cromosomi, sia della matrice nucleare. Queste caratteristiche funzionali sono bloccate dalle antracicline, che in tal modo inibiscono la proliferazione cellulare. Il gene per la topoisomerasi II alpha (TOP2A) è localizzato sul cromosoma 17, analogamente al gene HER2. Trial clinici hanno dimostrato che la sovraespressione di HER2 nel carcinoma mammario determina una migliore risposta alle antracicline. Tale risultato seguirebbe a una concomitante amplificazione del gene TOP2A. Questi dati hanno indotto la ricerca dell'amplificazione del gene TOP2A su sezioni istologiche di tessuto con metodiche di ibridizzazione

in situ (Fish o Cish). I lavori di Yaziji et al e di Mueller et al dimostrano come in realtà le tecniche di immunocitochimica possano sostituire la Fish per indirizzare il clinico al corretto trattamento delle pazienti con carcinoma mammario.

**Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS et al**

HER-2 TESTING IN BREAST CANCER USING  
PARALLEL TISSUE-BASED METHODS

*Jama* 2004 Apr 28; 291 (16): 1972-7 e 2019-20

Yaziji et al, in quest'ultimo lavoro, valutano in modo critico la correlazione fra i risultati di immunocitochimica (Icc) e i risultati della Fish su 2.963 casi di carcinomi della mammella. I punti fondamentali del lavoro sono tre: le reazioni Icc sono state condotte da un unico centro, ma su materiale proveniente da 135 diversi laboratori di anatomia patologica; si è utilizzato un unico anticorpo; il metodo di lettura delle reazioni Icc è stato modificato rispetto allo score approvato dalla Fda, apportando un fattore di correzione che permette di non escludere i casi che presentano una positività dell'epitelio non neoplastico. Questa ultima osservazione, su materiale non fissato correttamente, può essere abbastanza frequente e quindi indurre a considerare non idonee molte reazioni Icc.

La correlazione fra i Icc e Fish, considerata come test standard, ha dimostrato che i valori di score 3+ per le reazioni Icc ha un valore predittivo po-

sitivo di 91,6%, mentre il valore predittivo negativo per lo score (0-1+) è di 97,2%. La sensibilità dell'immunocitochimica, considerando come positivi i casi 2+/3+, è del 92,6% e la specificità dello score 3+ è del 98,8%. A seguito di questi risultati gli autori propongono di seguire una sorta di algoritmo diagnostico per la valutazione di HER2, utilizzando come primo test l'Icc e limitando la Fish ai casi con score 2+, ovviamente nella garanzia di controlli di qualità per l'Icc.

Particolarmente interessanti sono alcuni risultati aggiuntivi che dimostrano che la Fish ha più limiti rispetto all'Icc, maggiore percentuale di test falliti (5% versus 0,08%), tempi di esecuzione più lunghi (36 ore versus 4 ore) e maggiore costo della reazione (140 dollari versus 10 dollari). I bassi costi riportati per l'Icc sono dovuti alla scelta come anticorpo primario del policlonale A0485 (DAKO) anziché del kit Herceptest (DAKO).

# Patologia benigna

RECENSIONE A CURA DI A. PLUCHINOTTA\*

**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

Gli autori si limitano a considerare le complicanze chirurgiche dell'intervento di ginecomastia e il risultato estetico. Le prime sono quelle ordinarie di qualunque intervento chirurgico: su 39 pazienti, 34 operati bilateralmente e cinque operati unilateralmente, sono stati osservati tre casi di ematoma, uno di sieroma e uno di infezione. Rispetto ai risultati estetici, l'88% si è dichiarato soddisfatto e il 12% no.

Negli adolescenti la sintomatologia è quasi esclusivamente bilaterale. Poiché tale aspetto si manifesta talora in maniera asincrona, è consigliabile effettuare una valutazione definitiva sulla stabilizzazione dei sintomi e sulla loro (rara) non reversibilità dopo un anno dall'esordio.

Tra i motivi di insoddisfazione vi è una modificazione della sensibilità dell'areola. Tale conseguenza si osserva con l'incisione circumareolare. Minori disturbi della sensibilità si osservano con l'incisione trasversale di Pitanguy che attraversa il capezzolo; oltre a consentire una migliore visione del campo operatorio e una più uniforme resezione ghiandolare in due parti simmetriche, tale incisione rispetta di più i lembi cutanei e lede al minimo le terminazioni sensitive periareolari.

È bene ricordare che le indicazioni

all'intervento sono perlopiù di tipo estetico e uno dei più temuti inconvenienti è rappresentato da una ridondanza di tessuto fibroadiposo con conseguente eccesso di cute. In presenza di tale condizione è bene prendere in considerazione interventi che prevedano una plastica cutanea (Raynaud, Persichetti), eventualmente associata a una liposuzione.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Altaf FJ, Abdullah LS, Jamal AA**  
FREQUENCY OF BENIGN  
AND PREINVASIVE BREAST DISEASES  
*Saudi Med J* 2004 Apr; 25 (4): 493-497

**Khan HN, Rampaul R, Blamey RW**  
LOCAL ANAESTHETIC AND STEROID COMBINED  
INJECTION THERAPY IN THE MANAGEMENT  
OF NON CYCLICAL MASTALGIA  
*Breast* 2004 April; 13 (2): 129-132

**Falconieri G, Lamovec J, Mirra M, Pizzolitto S**  
SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE MAMMARY  
GLAND: A POTENTIAL PITFALL IN BREAST  
PATHOLOGY  
*Ann Diagn Pathol* 2004 Jun; 8 (3): 121-125

**Fernandez-Aguilar S, Buxant F, Noel JC**  
BENIGN PHYLLODES TUMOR  
ASSOCIATED WITH MAFFUCCI'S SYNDROME  
*Breast* 2004 Jun; 13 (3): 247-249

**Filho OG, Gordan AN, Mello Rde A, Neto CS, Heinke T**  
MYOID HAMARTOMAS OF THE BREAST:

REPORT OF 3 CASES  
AND REVIEW OF THE LITERATURE  
*Int J Surg Pathol* 2004 Apr; 12 (2): 151-153

**Haj M, Weiss M, Herskovits T**  
DIABETIC SCLEROSING LYMPHOCYTIC  
LOBULITIS OF THE BREAST  
*J Diabetes Complications* 2004 May-Jun; 18 (3):  
187-191

**Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K**  
MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
OF BENIGN PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST  
*Breast* 2004 May-Jun; 10 (3): 232-236

**Teo T, Wee SB**  
CLINICALLY 'BENIGN' BREAST LUMPS:  
SARCOMA IN HIDING?--CASE REPORTS  
AND LITERATURE REVIEW  
*Ann Acad Med Singapore* 2004 Mar; 33 (2):  
270-274

**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

**Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N**  
WANG J, COSTANTINO JP, TAN-CHIU E,  
WICKERHAM DL, PAIK S, WOLMARK N  
*J Natl Cancer Inst* 2004 Apr 21; 96 (8): 616-620

**Wilson CH, Griffith CDM, Shrimankar J, Douglas F**  
GYNECOMASTIA, NEUROFIBROMATOSIS  
AND BREAST CANCER  
*Breast* 2004 Febr; 13 (1): 77-79

# Biologia clinica e terapia medica

\* UO di Oncologia Medica,  
Ospedale Civile S. Andrea – La Spezia

RECENSIONE A CURA DI P. PRONZATO\*

**Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS et al**

HER-2 TESTING IN BREAST CANCER USING  
PARALLEL TISSUE-BASED METHODS

*Jama* 2004 Apr 28; 291 (16): 1972-7 e 2019-20

**S**i è tenuto a New Orleans, negli Stati Uniti, il quarantesimo meeting dell'*American Society of Clinical Oncology* (Asco): in questo contesto sono stati riportati importanti studi clinici riguardanti il trattamento del carcinoma mammario.

Per quanto riguarda l'ormonoterapia, sono stati presentati altri risultati favorevoli sugli inibitori dell'aromatasi. Nello studio randomizzato di fase III presentato da Paridaens (Paridaens, 2004) l'inibitore dell'aromatasi steroideo examestano è stato confrontato come prima linea di trattamento del carcinoma mammario metastatico versus il tamoxifene. L'examestano risulta superiore in termini di risposte obiettive, tempo a progressione e tempo al fallimento del trattamento.

L'applicazione degli inibitori dell'aromatasi in fase adiuvante è sinora piuttosto limitata nonostante i risultati favorevoli già noti in termini di Disease Free Survival per tutti e tre quelli di ultima generazione (anastrozolo, letrozolo ed examestano); ciò dipende dalla comprensibile cautela riguardo a possibili effetti collaterali a lungo termine collegati alla deprivazione estrogenica (metabolismo lipidico, densità minerale ossea, funzioni cognitive eccetera). I primi risultati

favorevoli in termini di sopravvivenza sono stati presentati all'Asco Meeting (Whelan, 2004). Come è noto, uno studio promosso dal National Cancer Institute of Canada ha riguardato la possibilità di prolungare il trattamento ormonale adiuvante oltre i classici cinque anni di tamoxifene; poiché studi precedenti hanno dimostrato l'inutilità della prosecuzione di tamoxifene oltre il quinto anno (forse per il prevalere degli effetti negativi in termini di malattia tromboembolica, iclus, carcinoma endometriale), il trial canadese ha considerato il confronto tra placebo e letrozolo in pazienti che avessero già completato i cinque anni di tamoxifene adiuvante senza ripresa di malattia. L'applicazione sequenziale degli inibitori dell'aromatasi dopo il tamoxifene ha un forte razionale tenendo conto della possibilità che il trattamento prolungato con questo farmaco induca una sorta di tamoxifene-dipendenza delle cellule tumorali; in modelli sperimentali l'applicazione sequenziale risulta in una migliore attività antitumorale rispetto alla prosecuzione del solo tamoxifene (Long, 2004; Osipo, 2003). Per lo studio canadese, si temeva di non riuscire a osservare comunque un vantaggio in termini di sopravvivenza generale, in quanto il rilevamento di un vantaggio nella sopravvivenza libera da malattia (riduzione del rischio di circa il 40%), in un'analisi pianificata a priori, aveva determinato una precoce chiusura dello studio e il passaggio di gran

parte delle pazienti dal placebo al letrozolo. In realtà, l'inibitore dell'aromatasi induce anche una riduzione nell'incidenza di metastasi a distanza e questo si traduce in un vantaggio in sopravvivenza, almeno nelle pazienti in cui il rischio assoluto è più elevato (39% nelle pazienti con linfonodi ascellari positivi).

Per quanto riguarda la chemioterapia, il paclitaxel somministrato settimanalmente potrebbe rappresentare un nuovo standard di trattamento. In uno studio Nord americano (Seidman, 2004), pazienti con carcinoma mammario metastatico sono state randomizzate a due differenti modalità di somministrazione del paclitaxel (trisettimanale o settimanale) con o senza il trastuzumab, a seconda dello stato HER-2. La percentuale di risposte obiettive è passata dal 28% al 40% con la somministrazione settimanale e anche il tempo a progressione migliora significativamente.

Lo studio è anche in linea con i risultati a favore della cosiddetta dose-dense chemotherapy che privilegia l'incremento dell'intensità di dose attraverso l'accorciamento degli intervalli, rispetto all'aumento della dose. Anche uno studio europeo (Mobus, 2004) di chemioterapia adiuvante offre risultati a favore della dose-dense chemotherapy. In questa ricerca, oltre 1.200 pazienti con quattro o più linfonodi positivi sono state randomizzate a tre cicli di epidoxorubicina e paclitaxel seguite da tre cicli di ciclofosfami-

de (alla dose di 2.500 mg/m<sup>2</sup>), somministrati ogni 14 giorni grazie al più rapido recupero del midollo osseo ottenuto con il G-CSF; oppure la combinazione di epidoxorubicina e ciclofosfamide seguita dal paclitaxel a dosi e intervalli convenzionali.

A un follow-up di 28 mesi la recidiva si è verificata meno frequentemente con la chemioterapia intensificata.

Un vantaggio in sopravvivenza è stato anche osservato in uno studio randomizzato di confronto tra il paclitaxel e la combinazione di paclitaxel e gemcitabina. Con la polichemioterapia la sopravvivenza mediana è risultata di 18,5 mesi contro i 15,8 mesi della monochemioterapia (Albani, 2004).

La possibilità di predire la risposta a differenti agenti chemioterapici sulla base del profilo genetico tumorale è stato ampiamente discusso nella sezione integrata "Genomics in breast cancer: is it ready for prime time?". Nonostante l'impressione generale sia quella che ci sta avvicinando alla possibilità concreta di predire la risposta, e quindi personalizzare il trattamento, sono necessari ancora studi prospettici con un adeguato follow-up.

In uno studio giapponese un gruppo di sette geni ha offerto il 97% di accuratezza nel predire la risposta clinica e patologica in casi di carcinoma mammario (Yoshimoto, 2004). In un lavoro analogo, presentato nel 2004 da L. Gianni, è stata studiata la predizione della risposta alla chemioterapia

primaria per il carcinoma mammario. È stata osservata una correlazione significativa tra la risposta patologica e l'espressione di 87 geni raggruppati come geni del recettore estrogenico, geni del gruppo proliferativo e geni della risposta immune.

#### SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Albain KS, Nag S, Calderillo-Luiz G et al**  
GLOBAL PHASE III STUDY OF GEMCITABINE PLUS PACLITAXEL (GT) VS PACLITAXEL (T) AS FRONT LINE THERAPY FOR METASTATIC BREAST CANCER (Mbc). FIRST REPORT OF OVERALL SURVIVAL  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 5 (abstr. 510)

**Gianni L, Zambetti M, Clark K et al**  
GENE-EXPRESSION PROFILES OF PARAFFIN-EMBEDDED CORE BIOPSY TISSUE PREDICT RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 3 (abstr. 501)

**Long BJ, Jelovac D, Handratta V et al**  
THERAPEUTIC STRATEGIES USING THE AROMATASE INHIBITOR LETROZOLE AND TAMOXIFEN IN A BREAST CANCER MODEL  
*J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 456-465

**Mobus VJ, Untch M, DuBois A et al**  
DOSE-DENSE SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY WITH EPIRUBICIN (E), PACLITAXEL (T) AND CYCLOPHOSPHAMIDE (C) (ETC) IS SUPERIOR TO CONVENTIONAL DOSED CHEMOTHERAPY IN HIGH RISK BREAST CANCER PATIENTS (>4 +LN). FIRST RESULTS OF AN AGO TRIAL  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (Late Breaking Abstract Booklet): 14 (abstr. 513)

**Osipo C, Gajdos C, Liu H et al**  
PARADOXICAL ACTION OF FULVESTRANT IN ESTRADIOL-INDUCED REGRESSION OF TAMOXIFEN STIMULATED BREAST CANCER  
*J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1597-1608

**Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al**  
FIRST LINE HORMONAL TREATMENT (HT) FOR METASTATIC BREAST CANCER (Mbc) WITH EXEMESTANE (E) OR TAMOXIFEN (T) IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS (Pts). A RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF THE EORTC BREAST GROUP  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 6 (abstr. 515)

**Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al**  
PHASE III STUDY OF WEEKLY (W) PACLITAXEL (P) VERSUS STANDARD (S) 3H INFUSION EVERY THIRD WEEK IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER (Mbc) WITH TRASTUZUMAB (T) FOR HER2 POSITIVE Mbc AND RANDOMIZED FOR T IN HER2 NORMAL Mbc  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (Late Breaking Abstract Booklet): 14 (abstr. 512)

**Whelan T, Goss P, Ingle J et al**  
ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE (QOL) IN MA-17, A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF LETROZOLE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN FOLLOWING FIVE YEARS OF TAMOXIFEN  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 6 (abstr. 517)

**Yoshimoto M, Makita M, Nishimura S et al**  
PREDICTING OF THE THERAPEUTIC RESPONSE TO PACLITAXEL BY GENE EXPRESSION PROFILING IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER  
*Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 3 (abstr. 500)

# Radioterapia

RECENSIONE A CURA DI L. LOZZA\*

**Wallner P, Arthur H, Bartelink H, Connolly J, Emundson G, Giuliano A, Goldstein N, Hevezi J, Julian T, Kuske R, Lichter A, McCormick B, Orecchia R, Pierce L, Powell S, Solin L, Vicini F, Whelan T, Wong J, Coleman CN for the Workshop participants**

WORKSHOP ON PARTIAL BREAST IRRADIATION: STATE OF THE ART AND THE SCIENCE, BETHESDA, MD, DECEMBER 8-10, 2002  
*J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 175-184

Le recenti pubblicazioni di Veronesi e Fisher (*N Engl Med J*, 2002) confermano, con risultati a 20 anni, la validità in termini di elevato controllo locale e risultato cosmetico della terapia conservativa nel carcinoma mammario in stadio iniziale. Tale approccio prevede una radioterapia postoperatoria sulla ghiandola mammaria residua condotta alla dose di 60 Gy con frazionamento convenzionale.

Nell'ultimo decennio si è sviluppato nella comunità oncologica un sempre più vivace interesse verso regimi di radioterapia più brevi e condotti su volumi limitati: le motivazioni a supporto comprendono anche scelte logistiche che faciliterebbero l'indicazione alla terapia conservativa a un numero ancora superiore di pazienti.

I trattamenti di irradiazione parziale delle mammella (Pbi) possono essere infatti condotti intra o perioperatoriamente, con sicura convenienza per le donne che vedrebbero limitati i disagi per l'accesso alla radioterapia, e per le strutture di radioterapia stesse

che vedrebbero ridotte le liste d'attesa. Esistono poi considerazioni di tipo economico che, anche se lontane dalla formazione della maggior parte dei medici oncologi, difficilmente possono essere trascurate.

La valutazione dei risultati globali di questo nuovo approccio deriva, come sempre, dalla difficile analisi delle esperienze segnalate, spesso disomogenee per selezione di pazienti e tecniche di trattamento. La necessità di continuo confronto tra specialisti, e la complessità dell'argomento, dei suoi aspetti fisici, radiobiologici e tecnici, emergono chiaramente scorrendo le pagine di questa pubblicazione che lascia spazio a opinioni controverse, a supporto o critiche, del nuovo modello di trattamento. Le conclusioni incentivano la spinta a perfezionare vie di ricerca, training e standardizzazione delle procedure e a puntualizzare i risultati finora ottenuti. Follow-up a lungo termine, di cui ancora non si dispone a sufficienza, consentiranno di rilevare e documentare il controllo della malattia locale e le tossicità dei trattamenti e condurre un serio confronto con l'esperienza della terapia conservativa convenzionale.

**Poti Z, Nemerkeri C, Fekeshazy A et al**

PARTIAL BREAST IRRADIATION WITH INTERSTITIAL <sup>60</sup>CO BRACHYTHERAPY RESULTS IN FREQUENT GRADE 3 OR 4 TOXICITY. EVIDENCE BASED ON A 12-YEAR FOLLOW UP OF 70 PATIENTS  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1022-1033

Un trattamento con sola brachiterapia (Brt) viene talora indicato quale unica irradiazione parziale della mammella operata conservativamente: sulla scorta di esperienze di fase I e II, l'applicazione viene considerata di relativamente facile realizzazione, riproducibile e ben tollerata dalle pazienti.

Gli autori di questo lavoro riferiscono i risultati a 12 anni di un'esperienza condotta su 70 pazienti, sottoposte a chirurgia conservativa per neoplasia mammaria in stadio I e II, trattate con Brt esclusiva sul letto tumorale negli anni tra il 1987 e il 1992.

La Brt è stata realizzata con impianto interstiziale monoplanare di sorgente di <sup>60</sup>Co, alla dose di 50 Gy a 5 mm dalla sorgente, pari a 28 Gy ricalcolati al Clinical Target Volume. L'incidenza di recidive locali è stata del 24%. Gli autori riportano in dettaglio i risultati in termini di tossicità tardiva, stimata di grado  $\geq 2$  e di grado  $\geq 3$  rispettivamente nel 97% e nel 59% dei casi. Teleangectasie di grado  $\geq 2$  sono state rilevate nell'85% delle pazienti e di grado  $\geq 3$  nel 41%. Nell'88% dei casi è stata segnalata fibrosi nella sede di trattamento (nel 35% dei casi di grado  $\geq 3$ ), e nel 41% è stata rilevata steato-necrosi. Il risultato cosmetico complessivo è stato stimato insoddisfacente nella metà dei casi.

Questo lavoro, autocritico per quanto riguarda i criteri di selezione delle pazienti, le scelte tecniche di irradiazione e le dosi somministrate, met-



# Chirurgia

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

Vaidya JS, Tobias JS, Baum M et al

INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY

FOR BREAST CANCER

*Lancet Oncol* 2004; 5: 165-73

Molti studi condotti in passato hanno dimostrato che il ruolo della radioterapia (Rt) dopo chirurgia conservativa della mammella è di ridurre le recidive locali nel tempo. I dati presenti in letteratura suggeriscono, ma non provano, che il trattamento radiante non ha effetto nel controllo di secondi tumori insorti nel parenchima mammario in sede diversa rispetto a quella del tumore primitivo.

Per cui, teoricamente, la Rt limitata solo al letto tumorale potrebbe, a parità di controllo locale della malattia, essere vantaggiosa sia per la paziente (che in questo modo non dovrebbe sottoporsi a un periodo prolungato di trattamento) sia per snellire le liste di attesa degli istituti di radioterapia.

Un recente trial di fase III di Vicini F e collaboratori ha dimostrato che la Rt limitata alla zona di exeresi ha risultati sovrapponibili a quelli della terapia convenzionale in gruppi di pazienti selezionati.

Varie sono le tecniche di Rt parziale: brachiterapia interstiziale, mammosite Balloon Brachytherapy, 3D Conformal External Beam Rt e Rt intraoperatoria. Quest'ultima, in particolare, sembra in grado di offrire una migliore qualità di vita e di diminuire il numero e l'entità di effetti collaterali

poiché risparmia la cute e i tessuti circostanti.

Nella revisione di Vaidya et al, vengono analizzate la brachiterapia, le moderne tecniche di radioterapia intraoperatoria e i relativi trial in corso. Il maggior beneficio di questa tecnica riguarda la possibilità di sostituire con una singola dose intraoperatoria il trattamento frazionato in cinque giorni la settimana, per cinque-sei settimane.

Tralasciando la brachiterapia, che non può essere considerata una tecnica intraoperatoria in senso stretto in quanto, in sede di operazione, vengono solo impiantati i cateteri dentro i quali saranno poi immesse le fonti radioattive (iridium, caesium) utili a completare il trattamento nei quattro giorni dopo l'intervento chirurgico, l'articolo si occupa principalmente dell'Intrabeam system e del Novac-7 System. Il primo sistema si basa sull'uso di una piccola sonda che emette elettroni, associata a un acceleratore; l'omogeneità della dose erogata viene, in questo caso, garantita da un applicatore sferico posto nel letto tumorale.

Nessuna misura di radioprotezione è richiesta, poiché risulta essere molto marcato il decadimento della potenza della dose erogata nel parenchima intorno alla zona di applicazione già a pochi millimetri di distanza dal letto tumorale (10 Gy entro i primi 5 mm; 5 Gy a 10 mm).

Lo studio multicentrico Targit, basato sull'utilizzo dell'Intrabeam system, ha arruolato 185 pazienti; il

follow-up mediano era di 22 mesi con un follow-up massimo di 58 mesi. Sul totale, 163 di questi pazienti hanno subito, oltre al trattamento standard, un trattamento esterno assimilabile a un boost di 16 Gy; i rimanenti 22 soggetti soltanto il trattamento standard.

Gli eventi avversi sono stati due: una paziente ha avuto una recidiva in un altro quadrante a 42 mesi dal trattamento, un'altra ha invece avuto un interessamento tumorale diffuso in più quadranti della mammella trattata, a soli due mesi dal trattamento. Il risultato estetico è stato valutato solo nei pazienti arruolati in Gran Bretagna. La valutazione è stata effettuata da un chirurgo estraneo all'équipe operatoria e da una infermiera: lo score medio è stato soddisfacente con un punteggio di 3,3 su cinque.

Il Novac-7 system è l'altro sistema di trattamento radiante intraoperatorio: è un acceleratore lineare in grado di emettere raggi a quattro diversi livelli di energia (3,5,7,9 Mev) con un applicatore cilindrico posto a contatto della zona di exeresi.

In questo caso, il personale deve indossare camici schermanti e la parete toracica viene protetta con dischi di alluminio di quattro millimetri. Il trial Eliot, che analizza l'efficacia del Novac-7 system, iniziato a Milano nel novembre del 2000 non è ancora concluso anche se i risultati preliminari sono incoraggianti. Bartelink ha espresso un giudizio particolarmente severo riguardo le dosi reali di radiazioni som-

ministrate con l'applicatore sferico al letto tumorale. Infatti, come sottolinea lo stesso autore, ben l'88% delle pazienti arruolate sono state sottoposte a un trattamento radiante esterno. La distribuzione delle dosi sembra essere più garantita con il sistema Novac.

La problematica di maggior rilievo è comunque la frequenza di recidive locali. Il follow-up è, per tutti i trial in corso, estremamente breve, tenuto conto anche della storia naturale del carcinoma mammario dopo chirurgia conservativa. Pertanto solo dopo un periodo di osservazione abbastanza lungo si potrà dire qual è il reale controllo della malattia con questi sistemi applicativi.

Inoltre la somministrazione di una alta dose di radiazioni a un piccolo volume mammario può causare effetti collaterali maggiori rispetto a quanto avviene nel trattamento convenzionale, dove la dose totale viene frazionata in più sedute e distribuita a una superficie più ampia. Ciò potrebbe determinare una notevole fibrosi del letto tumorale, con sensibile peggioramento del risultato estetico a distanza.

Sempre riguardo al risultato estetico, secondo Curran, non è ancora possibile esprimere giudizi in quanto il follow-up di queste pazienti non è ancora sufficiente ed è difficile interpretare l'intensità della fibrosi a distanza di tempo. Sulla scorta dei dati riportati nei vari trial, in corso o già terminati, che valutano l'efficacia dei

trattamenti radianti intraoperatori, appare evidente che gruppi di pazienti selezionati con forme iniziali di carcinoma mammario possono realmente trarre benefici da questi.

Nel futuro, conclude Bartelink, grazie ai miglioramenti della conoscenza sulla genetica del carcinoma mammario e della sua caratterizzazione biologica, è ipotizzabile la selezione di gruppi di pazienti, con forme ad aggressività limitata, che potrebbero beneficiare di un singolo trattamento radiante del letto tumorale in sede intraoperatoria.

Bartelink critica inoltre Vaidya e collaboratori perché, nelle loro argomentazioni a favore del trattamento intraoperatorio, non tengono conto dei principi basilari del comportamento biologico del carcinoma mammario e delle problematiche radiobiologiche e fisiche di questo tipo di terapia. Dal punto di vista del comportamento biologico, come si può evincere dal lavoro di Hung e Verschraegen, le pazienti che dopo chirurgia conservativa non vengono sottoposte a trattamento radiante hanno, rispetto a quelle che lo hanno effettuato, un tasso di recidive locali e di mortalità nettamente superiore.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

### **Bartelink H**

INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER: TAIL WAGGING THE DOG?  
*Lancet Oncology* 2004; 5: 207-208

### **Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al**

RECURRENCE RATES AFTER TREATMENT OF BREAST CANCER WITH STANDARD RADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT ADDITIONAL RADIATION  
*N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87

### **Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK**

QUALITY OF LIFE OF EARLY-STAGE BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH RADICAL MASTECTOMY OR BREAST-CONSERVING PROCEDURES: RESULTS OF EORTC 10801  
*Eur J Cancer* 1998; 307-14

### **Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al**

A GENE EXPRESSION SIGNATURE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL IN BREAST CANCER  
*N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009

### **Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al**

RADIOTHERAPY AFTER BREAST-CONSERVING SURGERY IN SMALL BREAST CARCINOMA: LONG-TERM RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL  
*Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003

### **Vinh-Hung V, Verschraegen C**

BREAST CONSERVATIVE THERAPY WITH OR WITHOUT RADIOTHERAPY: POOLED ANALYSIS FOR RISK OF IPSILATERAL BREAST TUMOR RECURRENCE AND MORTALITY  
*J Nat Cancer Inst* 2004; 96: 1115-21

### **Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML**

DOES LOCOREGIONAL RADIATION THERAPY IMPROVE SURVIVAL IN BREAST CANCER? A META-ANALYSIS  
*J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-29

# Qualità di vita

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

Abbiamo scelto alcuni lavori riguardanti la qualità di vita delle donne che si sottopongono ai test mammografici, a chemio e radioterapia e a ricostruzione. Non tanto per i metodi e i risultati ottenuti, che risultano obsoleti e ovvi, quanto per i tentativi di dare importanza a emozioni, relazioni e contesti in senologia.

**Barton MB, Morley DS, Moore S et al**

DECREASING WOMEN'S ANXIETIES  
AFTER ABNORMAL MAMMOGRAMS:  
A CONTROLLED TRIAL

*J Natl Cancer Inst* 2004 Apr 7; 96 (7): 529-38

**S**ono pochi i lavori che hanno valutato interventi tesi a diminuire l'ansia delle donne dopo che hanno ricevuto un risultato mammografico sospetto (per esempio la raccomandazione di follow-up). In questo lavoro vengono valutati gli effetti della lettura immediata della mammografia e di un intervento educativo volto a fornire strumenti per gestire l'ansia legata all'attesa del risultato dell'esame mammografico.

In sette centri di screening mammografico sono state reclutate 8.543 donne di età superiore ai 39 anni e suddivise in quattro gruppi: nessun intervento, sola lettura immediata della mammografia, solo intervento educativo, entrambi gli interventi.

L'analisi dei risultati ha messo in evidenza che la refertazione immediata della mammografia è statisticamente correlata con una minor ansia

nelle donne con falsi positivi a tre settimane di distanza, mentre l'intervento di tipo educativo non ha sortito alcun risultato sull'ansia.

**Jacobsen PB, Andrykowski MA, Thors CL**

RELATIONSHIP OF CATASTROPHIZING  
TO FATIGUE AMONG WOMEN RECEIVING  
TREATMENT FOR BREAST CANCER

*J Consult Clin Psychol* 2004 Apr; 72 (2): 355-61

**Q**uesto lavoro valuta la relazione tra la tendenza al pessimismo e l'affaticamento in 80 donne sottoposte a chemio o radioterapia per tumore al seno iniziale. La relazione è stata evidenziata nelle donne durante radioterapia ma non durante chemioterapia. Questa osservazione, aggiunta ad altri studi precedenti che hanno correlato pessimismo e dolore, conferma l'importanza dei fattori psicologici nell'esperienza soggettiva dei sintomi.

**de Bock GH, Bonnema J, Zwaan RE,  
van de Velde CJ, Kievit J, Stiggelbout AM**

PATIENT'S NEEDS AND PREFERENCES  
IN ROUTINE FOLLOW-UP AFTER TREATMENT  
FOR BREAST CANCER

*Br J Cancer* 2004 Mar 22; 90 (6): 1144-50

**S**copo dello studio è stato analizzare i bisogni delle donne che partecipano a un programma di follow-up dopo intervento di cancro al seno. Lo studio è stato condotto attraverso un questionario inviato per posta in un periodo compreso tra 2 e 4 anni dopo l'intervento. Dai questionari è emerso

che le informazioni di cui le donne sentono maggiormente la mancanza durante il follow-up riguardano: gli effetti a lungo termine delle terapie complementari, la prognosi, la prevenzione, l'ereditarietà e i cambiamenti nel seno non operato.

Le donne preferiscono abbinare al controllo clinico anche esami strumentali (radiografie ed esami del sangue). L'insoddisfazione rispetto agli aspetti di relazione con il sistema terapeutico e alti punteggi nei test di valutazione dell'ansia sono risultati fortemente correlati con il desiderio di un elevato numero di esami. Essere sottoposte a ormonoterapia o radioterapia porta a preferire controlli più ravvicinati. Non sono emerse differenze tra donne sottoposte a chirurgia demolitiva e conservativa. Dallo studio affiora la richiesta di adattare per ciascuna donna le informazioni durante il follow-up, evitando di creare modelli standard informativi.

**Veiga DF, Sabino Neto M, Ferreira LM et al**

QUALITY OF LIFE OUTCOMES AFTER PEDICLED  
TRAM FLAP DELAYED BREAST RECONSTRUCTION

*Br J Plast Surg* 2004 Apr; 57 (3): 252-7

**V**iene valutato l'impatto sulla qualità di vita della ricostruzione del seno con lembo miocutaneo di Tram (lembo muscolocutaneo di retto addominale ndr) a distanza dalla mastectomia. Venticinque donne ricostruite con Tram sono entrate nello studio. La valutazione della qualità di

# Chirurgia plastica

\* UO di Chirurgia Plastica, Dicmi, Università degli Studi – Genova

RECENSIONE A CURA DI DI P. SANTI\*

vita è stata eseguita prima e dopo l'intervento e a distanza di tre, sei e 12 mesi. Come gruppo di controllo sono state reclutate 20 donne mastectomizzate che non hanno scelto la ricostruzione. Nel gruppo ricostruito, a distanza di tre mesi, si è evidenziato un significativo miglioramento nei valori relativi alla parte emotiva e alla salute mentale; dopo sei mesi anche nelle scale relative alla salute fisica, e dopo 12 mesi sono diventate significativamente migliori anche le valutazioni funzionali, relative al dolore, la percezione di salute e l'attività sociale. Prima della ricostruzione non vi erano differenze nei test dei due gruppi. Gli autori sottolineano che il livello di soddisfazione delle donne ricostruite con Tram è alto.

## SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

**Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E**  
MINDFULNESS-BASED STRESS REDUCTION IN RELATION TO QUALITY OF LIFE, MOOD, SYMPTOMS OF STRESS AND LEVELS OF CORTISOL, DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE (DHEAS) AND MELATONIN IN BREAST AND PROSTATE CANCER OUTPATIENTS  
*Psychoneuroendocrinology* 2004 May; 29 (4): 448-74

**Losken A, Carlson GW, Schoemann MB, Jones GE, Culbertson JH, Hester TR**

FACTORS THAT INFLUENCE THE COMPLETION OF BREAST RECONSTRUCTION  
*Ann Plast Surg* 2004 Mar; 52(3): 258-61

Lo scopo dello studio in oggetto è stato descrivere il numero e i fattori rilevanti in merito alle procedure secondarie a un intervento di ricostruzione mammaria.

Valutando l'esperienza maturata all'Emory University (Atlanta, USA), nell'arco temporale dal 1975 al 2000 (888 pazienti), gli autori hanno valutato il numero di procedure secondarie effettuate sia per ricostruzioni monolaterali, sia per ricostruzioni bilaterali; nel primo caso, sono risultate il 3,99% del totale, mentre nel secondo caso il 5,54%. In entrambi i gruppi, la più alta percentuale di reinterventi è stata effettuata nelle pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria differita. La terapia radiante ha aumentato significativamente (3,9% contro 4,6% nelle ricostruzioni unilaterali, 5,7% contro 6,4% nelle ricostruzioni bilaterali) la necessità di procedure chirurgiche secondarie.

Parimenti, le ricostruzioni mammarie con tessuti autologhi (lembo miocutaneo di retto addominale), nell'esperienza degli autori, hanno richiesto un maggior numero di interventi correttivi, principalmente a carico della zona donatrice.

**Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS et al**

FACTORS THAT INFLUENCE BILATERAL BREAST RECONSTRUCTION WITH THE DEEP INFERIOR EPIGASTRIC PERFORATOR DIEP FLAP: AN EXPERIENCE WITH 280 FLAPS  
*Ann Plast Surg* 2004 Mar; 52 (3): 246-52

La mastectomia profilattica bilaterale può ridurre, nelle pazienti ad alto rischio, l'incidenza di carcinoma mammario dal 87% al 93%.

Gli autori descrivono la loro esperienza (Louisiana State University, New Orleans, USA) in merito a ricostruzione mammaria bilaterale con tessuti autologhi (deep inferior epigastric flap) in seguito a mastectomia bilaterale profilattica. Secondo un'indagine retrospettiva su 140 pazienti (280 lembi) sono emersi i dati seguenti:

- tempo di ricovero medio: 3,9 giorni;
- tempo operatorio medio (inclusa la mastectomia): 7,3 ore;
- complicazioni postoperatorie significative in nove pazienti (6,4%), complicazioni relative alla tecnica microchirurgica in sette pazienti, un ematoma, un seroma.

Nell'esperienza degli autori, il fumo, l'obesità, la pregressa terapia radiante e il volume del lembo devono essere considerati come possibili fattori di rischio per tali procedure chirurgiche.