



EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

RECENSIONE A CURA DI A. BORDONI

■ Registro Tumori Canton Ticino, Istituto cantonale di Patologia, Locarno, Svizzera

Bordoni A, Probst-Hensch NM, Mazzucchelli L, Spitale A

Assessment of breast cancer opportunistic screening by clinical-pathological indicators: a population-based study.

Br J Cancer 2009; 101(11): 1925-1931

La Svizzera è caratterizzata dalla coesistenza tra programmi di screening sistematici, attivi da anni nelle regioni francofone (cantoni Ginevra, Vaud, Vallese, Friburgo, Neuchâtel e Jura) e strategie di screening di tipo opportunistico nei cantoni germanofoni e nel Canton Ticino, regione confinate con l'Italia del nord e da cui proviene lo studio qui riassunto. La convivenza dei due metodi di screening presenti in Svizzera offre certamente l'opportunità di investigare le differenze tra i due approcci mammografici. In tale contesto, nel sud della Svizzera è stato condotto uno studio di popolazione finalizzato alla produzione di indicatori specifici ed alla valutazione dell'impatto dello screening opportunistico. Al fine di evitare una possibile influenza che le modalità terapeutiche adiuvanti applicate potrebbero avere sull'outcome del carcinoma del seno, l'analisi è stata focalizzata sui principali fattori prognostici conosciuti riscontrati al momento della diagnosi, appunto prima che la terapia abbia avuto inizio.

Lo studio è stato promosso dal Registro Cantonale dei Tumori e dall'Istituto Cantonale di Patologia, dove

sono state condotte tutte le analisi istopatologiche. Un totale di 3047 casi incidenti di tumore mammario sono stati diagnosticati in Ticino nel periodo 1996-2007: 2860 (93.9%) carcinomi invasivi e 187 (6.1%) carcinomi duttali in situ (DCIS).

Emerge una maggiore prevalenza (44.5%) di tumori nella classe d'età target per lo screening mammografico (50-69 anni), mentre il 20.7% e il 34.8% si è verificato rispettivamente prima dei 50 anni e oltre i 69. L'analisi dei trend di incidenza evidenzia un aumento dell'incidenza dei tumori invasivi mammari nella classe d'età 50-69 anni e oltre i 70 anni. Similmente a quanto osservato per i tumori invasivi, la maggior parte dei DCIS si concentra nella classe d'età 50-69 anni (108 casi, 58%). La proporzione di DCIS rispetto alla totalità di 3047 casi inclusi nello studio aumenta dal 5.8% nel periodo 1996-2001 al 6.4% nel periodo 2002-2007, soprattutto negli ultimi due anni di osservazione, quando raggiunge circa il 10%. In termini di incidenza, il tasso standardizzato dei DCIS per l'intero periodo è pari a 5.7 casi per 100.000 donne, tasso che rimane sostanzialmente stabile fino al 2005 e che aumenta negli ultimi 2 anni (11.5 casi per 100.000). Anche in questo caso, l'aumento dei tassi di incidenza è marcato nella classe d'età target 50-69 anni e oltre i 70 anni.

Il diametro medio dei tumori invasivi è diminuito significativamente da 22.0mm nel periodo 1996-2001 a 20.3mm nel periodo 2002-2007 ($p=0.0008$); i corrispondenti valori mediani sono diminuiti da 20.0mm a 18mm ($p<0.0008$). Anche l'analisi annuale dei trend evidenzia un decremento significativo del diametro medio e mediano, con un andamento più marcato nel gruppo di donne tra 50 e 69 anni. Inoltre, è stato osservato un aumento nel numero dei tumori con diametro ≤ 10 mm o 11-20mm, mentre le lesioni con diametro maggiore di 20mm sono diminuite ($p=0.0441$).

Circa il 40% dei tumori invasivi si presentano alla diagnosi con metastasi linfonodali e solo il 6% dei casi presenta metastasi a distanza. Oltre l'80% dei casi è diagnosticato allo stadio I o II, con un incremento nei due periodi dello stadio I (dal 38.1% al 42.2%), accompagnato da un decremento dello stadio II (dal 42.7% al 39.3%). Tali risultati si confermano quando sono espressi in termini di tassi standardizzati sulla popolazione mondiale.

Per quanto riguarda il grado di differenziazione, parallelamente ad una diminuzione dei tumori invasivi scarsamente differenziati (da 33.0% a 26.7%, rispettivamente nei due periodi considerati), si osserva un incremento delle lesioni ben/moderatamente differenziate (da 67.0% a 73.3%, $p=0.0003$). Simili risultati sono presenti per la classe d'età 50-69 anni. Tale scenario è confermato anche dai trend di incidenza. Nei DCIS, invece, si osserva un trend in aumento dei tassi di incidenza in entrambi i gruppi. Si è, quindi, proceduto con un confronto tra i maggiori indicatori riportati nelle linee-guida dei programmi di screening, i risultati presentati in canton Ticino, che derivano da una strategia di screening di tipo opportunistico, e quelli pubblicati negli studi su base di popolazione presenti in letteratura, provenienti da regioni dove è presente un programma di screening sistematico. Da tali confronti emergono alcuni punti fondamentali:

- la proporzione di carcinomi in-situ è più bassa in Ticino (6.1%) rispetto al risultato riportato in Olanda (7.4% e 10%) e negli Stati Uniti (13% e 15%);
- nella classe d'età 50-69 anni tale proporzione raggiunge l'8.4% in Ticino, l'11.6% in Olanda, il 12.3% in Canton Ginevra, Svizzera, e il 12.5% in Canton Vaud, Svizzera;
- la proporzione di tumori con diametro ≤ 10 mm

nelle donne tra 50-69 anni è pari al 18.2% in Ticino, rispetto al 26.1% e 30.1% nei Cantoni Ginevra e Vaud;

- il diametro mediano dei tumori è più elevato in Ticino (19mm) rispetto a quello osservato in Danimarca (15mm) e Rhode-Island, Stati Uniti (15mm);

- la percentuale dei tumori diagnosticati allo stadio I osservata in Ticino (40.2%) è in linea con quella riportata in altri paesi europei dove è presente un programma di screening (39% in Olanda, 43% in Danimarca), ma è più bassa di quanto riportato negli US (53.5%).

Lo studio si propone di dare una visione d'insieme dei principali fattori prognostici del carcinoma della mammella al momento della diagnosi, in modo tale da avere elementi di valutazione indipendenti dall'approccio terapeutico adiuvante proposto e intrapreso.

Tra i punti forti dello studio va sicuramente citata la valutazione della strategia di screening sull'intera popolazione a rischio, fatto questo che annulla la possibilità di selection bias. È noto, infatti, che in presenza di un programma di screening organizzato, gli indicatori di buon funzionamento del programma sono riferiti esclusivamente al gruppo di donne partecipanti allo stesso. Nel nostro caso, invece, l'analisi si è basata sull'osservazione dell'intera comunità presente in Ticino. Lo studio offre quindi una riconsiderazione di alcuni indicatori di performance delle "European guidelines for quality assurance in breast cancer screening" base di popolazione. Questo procedere permette di creare indicatori anche laddove lo screening è di tipo opportunistico. Questa è sicuramente la peculiarità fondamentale che uno strumento come un Registro Tumori può fornire.



Tra gli altri punti forti citiamo l'omogeneità dell'accesso alle cure da parte delle pazienti considerate, l'alta qualità dei dati analizzati, con una bassa percentuale di valori mancanti, e l'alta risoluzione dei parametri proposti. La solidità dei dati garantisce così anche un'affidabile valutazione del dato nell'arco del tempo.

Tra i punti deboli dell'analisi va citato il fatto che a livello individuale non siano state analizzate l'indicazione (ad. es. controllo in paziente asintomatico versus sintomatico) e la frequenza delle mammografie svolte prima dell'insorgenza della neoplasia mammaria. E' stata considerata, per contro, la percentuale di donne che dichiarano di essersi sottoposte ad almeno una mammografia nel corso della propria vita, informazione derivata da una precedente indagine svizzera sulla salute ed ottenuta tramite la compilazione di un questionario che, tuttavia, non è stato appositamente formulato in vista del presente studio.

In conclusione, dall'analisi condotta nel sud della Svizzera si evince che una strategia di screening mammografico di tipo opportunistico può certamente contribuire al miglioramento dei principali fattori prognostici alla diagnosi, ma l'impatto è inferiore rispetto a quanto osservato in regioni e paesi dove è presente un programma di screening sistematico, in cui tali fattori prognostici sono più favorevoli.

GENETICA

RECENSIONE A CURA DI M.L. BRANDI

■ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

Maillot G, Lacroix-Triki M, Pierredon S, et al

Widespread estrogen-dependent repression of microRNAs involved in breast tumor cell growth

Cancer Res 2009 Nov 1; 69(21):8332-8340. Epub 2009 Oct 13

ImicroRNA (miRNA) sono una classe di piccoli RNA non codificanti che regolano negativamente l'espressione genica a livello post-trascrizionale e sono coinvolti nella regolazione di numerosi ed importanti processi biologici. Studi recenti hanno evidenziato che l'espressione dei miRNA risulta ampiamente alterata nelle cellule tumorali. In particolare numerosi studi mostrano una diversa espressione dei miRNA nel tumore mammario rispetto al corrispettivo tessuto sano. Inoltre, la differente espressione di numerosi miRNA correla con lo stato dei recettori estrogenici alfa e beta; questo dato è particolarmente interessante perché dati clinici, epidemiologici e sperimentali suggeriscono che i recettori estrogenici contribuiscano, attraverso il loro legame agli estrogeni, alla crescita di molti tumori mammari.

Questo studio analizza la regolazione dell'espressione dei miRNA in risposta agli estrogeni, in modelli cellulari di tumore mammario estrogeno-dipendente, al fine di identificare i miRNA la cui espressione è regolata dagli estrogeni. Un gruppo di 23 miRNA sono risultati essere down-regolati dall'estradiolo nelle linee cellulari di tumore mammario che esprimevano i recettori estrogenici. Questo dato è stato ulteriormente confermato dal fatto che la maggior parte di questi 23 miRNA fosse, al contrario, up-regolato dal trattamento delle cellule con anti-estrogeni. Inoltre, l'induzione dell'over-espressione della maggior parte di questi 23 miRNA negli stessi modelli cellulari induceva la riduzione della