

### Scientific Editors / Direttori Scientifici

LEONARDO CALDAROLA  
Turin, Italy/*Torino, Italia*

CESARE MALTONI†  
Bologna, Italy/*Italia*

### Scientific Committee / Comitato Scientifico

ANDERS AHLBOM  
Stockholm, Sweden/*Stoccolma, Svezia*

DIEGO ETTORE CUZZOCREA  
Bologna, Italy/*Italia*

BENIAMINO PALMIERI  
Modena, Italy/*Italia*

GIORGIO ARCANGELI  
Rome, Italy/*Roma, Italia*

ANDERS ENGLUND  
Solna, Sweden/*Svezia*

MAX PARKIN  
Oxford, UK/*Gran Bretagna*

JOHN CHRISTIAN BAILAR III  
Chicago, IL, USA

JAMES E. HUFF  
Research Triangle Park, NC, USA

STEFANO PILERI  
Bologna, Italy/*Italia*

FIGRELLA BELPOGGI  
Bologna, Italy/*Italia*

LINDA C. KOO  
New York, NY, USA

GIANCARLO PIZZA  
Bologna, Italy/*Italia*

GENEROSO BEVILACQUA  
Pisa, Italy/*Italia*

PHILIP J. LANDRIGAN  
New York, NY, USA

HÉLÈNE SANCHO-GARNIER  
Montpellier, France/*Francia*

GUIDO BIASCO  
Bologna, Italy/*Italia*

GIORGIO LELLI  
Ferrara, Italy/*Italia*

DONATELLA SANTINI  
Bologna, Italy/*Italia*

EMILIO BOMBARDIERI  
Milano, Italy/*Italia*

MASSIMO LOPEZ  
Rome, Italy/*Roma, Italia*

MORANDO SOFFRITTI  
Bologna, Italy/*Italia*

SALVATORE CARIELLO  
Salerno, Italy/*Italia*

ALBERTO MONTORI  
Rome, Italy/*Roma, Italia*

FIorenzo STIRPE  
Bologna, Italy/*Italia*

FRANCESCO COGNETTI  
Rome, Italy/*Roma, Italia*

FRANCESCO MORINO  
Turin, Italy/*Torino, Italia*

ADRIAN TOOKMAN  
London, UK/*Londra, Gran Bretagna*

GIUSEPPE COLUCCI  
Bari, Italy/*Italia*

ANTONIO MUSSA  
Turin, Italy/*Torino, Italia*

EDOARDO TRIGGIANI  
Palermo, Italy/*Italia*

PIETRO COMBA  
Rome, Italy/*Roma, Italia*

MARIO NANO  
Turin, Italy/*Torino, Italia*

DAVID ZARIDZE  
Mosca/Moscow, Russia

MASSIMO CRESPI  
Rome, Italy/*Roma, Italia*

COSTANZO NATALE  
Foggia, Italy/*Italia*

### Editorial Staff / Redazione

JILL V. BRAZIER (Head Editor/Redattore Capo)

LUCIANO BUA

LUCA LAMBERTINI

FRANCO MINARDI

LAURA CONTALBRIGO

MICHELINA LAURIOLA

MICHELA PADOVANI

DAVIDE DEGLI ESPOSTI

MARCO MANSERVIGI

EVA TIBALDI

LAURA FALCIONI

FABIANA MANSERVISI

### Journal Director / Direttore Responsabile

FEDERICO CIONI



Associato  
all'Unione Stampa  
Periodica Italiana



European Foundation of Oncology  
and Environmental Sciences "B. Ramazzini"  
*Fondazione Europea di Oncologia  
e Scienze Ambientali "B. Ramazzini"*



PUBLISHER  
MATTIOLI 1885 - SPA  
CASA EDITRICE

Autorizzazione del Tribunale di Parma n. 14/97 del 11/6/1997 - ISSN 1128-6598

La testata fruisce dei Contributi Statali diretti di cui alla legge 7 agosto 1990, n. 250

*The European Journal of Oncology is indexed by Excerpta Medica (EMBASE) and the Elsevier BioBASE  
Il Giornale Europeo di Oncologia è recensito su Excerpta Medica (EMBASE) e su Elsevier BioBASE*

# CONTENTS/INDICE

VOLUME 12 - N. 4 - 2007

## EDITORIAL / EDITORIALE

**Judicial distortion of science and the handicapping of justice in US law / Distorsioni giudiziarie della scienza e ostacoli alla giustizia nella legislazione degli USA**

C.F. Cranor

229

## ARTICLES ON ORIGINAL STUDIES AND RESEARCH / ARTICOLI SU STUDI E RICERCHE ORIGINALI

### GENERAL TOPICS / ARGOMENTI GENERALI

**Surveillance of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium: 15 years of follow-up / Sorveglianza dei veterani della prima Guerra del Golfo esposti ad uranio impoverito: 15 anni di follow-up**

M.A. McDiarmid, K. Squibb, S. Engelhardt, P. Gucer, M. Oliver

235

### ANATOMIC SITES / SEDI ANATOMICHE

Bone / Osso (C 41.9)

**Prognostic value of CD99, CD117, p53 and bcl-2 in Ewing sarcoma family tumours / Valore prognostico di CD99, CD117, p53 e bcl-2 nei tumori della famiglia del sarcoma di Ewing**

R. Kavalar, Z.P. Marinšek, B. Jereb, B. Čagran, R. Golouh

243

Peritoneum / Peritoneo (C 48.2)

**Malignant mesothelioma of the peritoneum and heavy exposure to asbestos / Mesotelioma maligno del peritoneo ed intensa esposizione all'asbesto**

C. Bianchi, T. Bianchi

255

Breast / Mammella (C 50.9)

**Fattori prognostici e predittivi nella storia clinica del carcinoma metastatico della mammella: uno studio di esito / Prognostic and predictive factors related to metastatic breast cancer clinical history: an outcome study**

J. Giuliani, F. Bonetti, E. Menegatti, F. Travasoni, A. Schirone, F. Guerzoni, P. Querzoli, G. Lelli

259

## CLINICAL CASE REPORTS / *RESOCONTI DI CASI CLINICI*

- Intrahepatic bile ducts / *Dotti biliari intraepatici* (C 22.1)  
**An unusual case of Cushing's syndrome / *Un caso insolito di sindrome di Cushing***  
M. Cesari, A. Zanier, P. Boccagni, R. Mencarelli, U. Cillo 267

## BOOK REVIEW / *RECENSIONE*

- Sustaining life on Earth: environmental and human health through global governance /  
*La salvaguardia della vita sulla Terra: salute ambientale e umana grazie ad una tutela globale***  
Edited by / *A cura di* C.L. Soskolne  
M. Gochfeld 273

## OBITUARIES / *NECROLOGI*

- Professor Le Van Trung**  
Nguyen K.H. 279
- Professor Dame Anne McLaren**  
J.V. Brazier 281
- Doctor Lorenzo Tomatis**  
P.J. Landrigan 283

## Fattori prognostici e predittivi nella storia clinica del carcinoma metastatico della mammella: uno studio di esito

### *Prognostic and predictive factors related to metastatic breast cancer clinical history: an outcome study*

Jacopo Giuliani\*, Francesco Bonetti\*, Elisa Menegatti\*, Francesca Travasoni\*, Alessio Schirone\*, Franco Guerzoni\*\*, Patrizia Querzoli\*\*\*, Giorgio Lelli\*

\* U.O. di Oncologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara, Italia

\*\* Servizio Programmazione e Controllo di Gestione - Statistica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara, Italia

\*\*\* Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara, Italia

#### Riassunto

**Premesse.** I fattori prognostici condizionano l'esito finale, cioè la sopravvivenza, in modo indipendente dal trattamento oncologico; i fattori predittivi, invece, sono correlati più direttamente all'efficacia del trattamento di una neoplasia. Gli studi di *outcome* (esito) valutano i parametri più attendibili che possono esprimere il risultato a lungo termine delle diverse strategie terapeutiche. **Pazienti e metodi.** I dati clinici delle pazienti affette da neoplasia della mammella afferite all'U.O. di Oncologia Clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara, con prima visita compresa tra il 1 gennaio 1999 e il 31 dicembre 2005, sono stati inseriti in una scheda informatizzata e quindi elaborati statisticamente nell'ambito di un studio di tipo retrospettivo-osservazionale, al fine di identificare i fattori prognostici e predittivi nel tumore metastatico della mammella. **Risultati.** Complessivamente sono state analizzate 1227 pazienti, di cui 164 presentavano malattia metastatica (98 decedute, 65 viventi con metastasi e 1 persa al *follow-up*). Quattro variabili sono risultate in grado di condizionare la sopravvivenza relativa all'analisi univariata: stato recettoriale sia per gli estrogeni ( $p=0,0041$ ) che per il progesterone ( $p=0,0424$ ), presenza di metastasi epatiche ( $p=0,0161$ ) e

#### Summary

**Introduction.** Prognostic factors correlate to the final therapeutic outcome, i.e. survival, independently of the choice of oncological treatment; predictive factors are able to correlate more directly with the efficacy of cancer therapy. Outcome studies evaluate the most reliable parameters that may define the long term result of different treatment strategies. **Patients and methods.** The clinical data of patients with breast cancer who were visited at the Oncology Unit of the University Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara between 1<sup>st</sup> January 1999 and 31<sup>st</sup> December 2005 were registered in a computer database, and then statistically examined in a retrospective-observational study, with the aim of identifying prognostic-predictive factors of metastatic breast cancer. **Results.** The database included 1227 patients. Among these, 164 were metastatic (98 deceased, 65 alive with metastases and 1 lost during follow-up). Four variables were shown to condition relative survival at univariate analysis: oestrogenic receptor ( $p=0.0041$ ), progesterone receptor ( $p=0.0424$ ), liver metastases ( $p=0.0161$ ) and cerebral metastases ( $p<0.0001$ ); at multivariate analysis, only cerebral metastases have been demonstrated to be a negative

Received/Pervenuto 2.8.2007 - Accepted/Accettato 20.9.2007

Address/Indirizzo: Dr. Giorgio Lelli, Azienda Ospedaliero-Universitaria, C.so Giovecca 203, 44100 Ferrara, Italia - Tel. +39/0532/237137

Fax +39/0532/236621 - E-mail: lellig@unife.it

metastasi cerebrali ( $p < 0,0001$ ); all'analisi multivariata, solamente le metastasi al SNC si sono dimostrate un fattore prognostico-predittivo negativo ( $p = 0,006$ ). **Conclusioni.** Studi come quello descritto, analizzando casistiche non selezionate, permettono di valutare l'impatto in termini di *outcome* di una serie di fattori prognostico-predittivi, al fine di pianificare studi prospettici, e possono avere anche ricadute di tipo assistenziale condizionando scelte di politica sanitaria. *Eur. J. Oncol.*, 12 (4), 259-266, 2007

**Parole chiave:** carcinoma metastatico della mammella, fattori prognostico-predittivi, studio di *outcome*

## Introduzione

I fattori prognostici di una neoplasia, siano essi clinici, biologici o molecolari, condizionano l'esito finale, cioè la sopravvivenza, in modo indipendente dal trattamento oncologico, quindi permettono un'accurata stratificazione delle pazienti in base al rischio. I fattori predittivi invece sono più direttamente correlati all'efficacia del trattamento di una neoplasia. Tra essi non sempre vi è corrispondenza, in quanto pur essendo molti fattori prognostici anche predittivi, essi possono non concordare dal punto di vista del significato clinico: cioè un fattore prognostico negativo può avere un significato predittivo positivo, o viceversa<sup>1</sup>.

I dati presenti in letteratura riguardanti fattori prognostici e predittivi nel tumore metastatico della mammella sono senza dubbio molti, ma l'attenzione generale si è concentrata su un numero limitato di essi. In letteratura esistono infatti studi focalizzati o solo ai fattori prognostici o solo ai fattori predittivi, ma difficilmente ad entrambi in modo contemporaneo<sup>2-7</sup>.

Vista la difficoltà ad oggettivare, specie in studi retrospettivi, la risposta clinica, si preferisce utilizzare come parametro di efficacia e di efficienza di una strategia terapeutica la valutazione della sopravvivenza attraverso studi di *outcome* (esito) i quali hanno come obiettivo principale la valutazione dei parametri più attendibili che possono esprimere il risultato a lungo termine delle diverse scelte terapeutiche<sup>8</sup>.

Il presente studio osservazionale retrospettivo si poneva come obiettivo principale quello di identificare nella casistica reale i fattori prognostici e predittivi nel tumore metastatico della mammella, con l'intento di correlare tali fattori con l'esito finale, inteso come sopravvivenza relativa.

prognostic-predictive factor ( $p = 0,006$ ). **Conclusions.** Studies such as this are able to evaluate the outcome impact of a series of prognostic-predictive factors, through the analysis of non selected case series. They also permit the planning of prospective studies and may influence public health policy decisions. *Eur. J. Oncol.*, 12 (4), 259-266, 2007

**Key words:** metastatic breast cancer, prognostic-predictive factors, outcome study

## Pazienti e metodi

Si trattava di uno studio di tipo retrospettivo-osservazionale, condotto su una casistica di pazienti affette da tumore della mammella, afferite alla U.O. di Oncologia Clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara tra il 1 gennaio 1999 e il 31 dicembre 2005, le cui cartelle cliniche fossero reperibili in archivio. Sono state escluse le pazienti con tumore non metastatico, o con *follow-up* minore di 1 mese o le pazienti perse di vista con data di ultimo *follow-up* di oltre 1 anno. Per la raccolta dei dati è stata utilizzata una scheda informatizzata, creata in ambiente FileMaker Pro<sup>®</sup> v.8, che per ogni paziente inserita prevedeva la registrazione di oltre 200 informazioni, elaborata nell'ambito del Percorso Senologico dell'Ospedale S. Anna di Ferrara. I dati sono stati dapprima trascritti su schede cartacee e successivamente riportati nel database informatizzato integrandoli ove necessario con i dati dell'archivio dell'Anatomia Patologica dello stesso ospedale.

Nella raccolta dei dati sono stati utilizzati i seguenti criteri:

- a) in caso di assenza di informazioni sull'insorgenza della menopausa, le pazienti sono state registrate come post-menopausali se di età superiore a 65 anni alla prima visita;
- b) nel caso la data di decesso non fosse precisata in cartella, questa è stata sostituita con la data di ultimo *follow-up* risultante dal diario clinico;
- c) il *performance status*, se non fossero reperibili riferimenti diretti, è stato desunto dalle indicazioni riportate nel diario clinico.

Il consenso al trattamento dei dati non è stato chiesto esplicitamente alle pazienti, in quanto già da loro precedentemente espresso al momento della prima visita, co-

munque a tutela della *privacy* i cognomi e i nomi non sono stati riportati per esteso per l'analisi statistica. Inoltre, l'accesso al *database* era protetto, al fine di garantire la sicurezza e la segretezza.

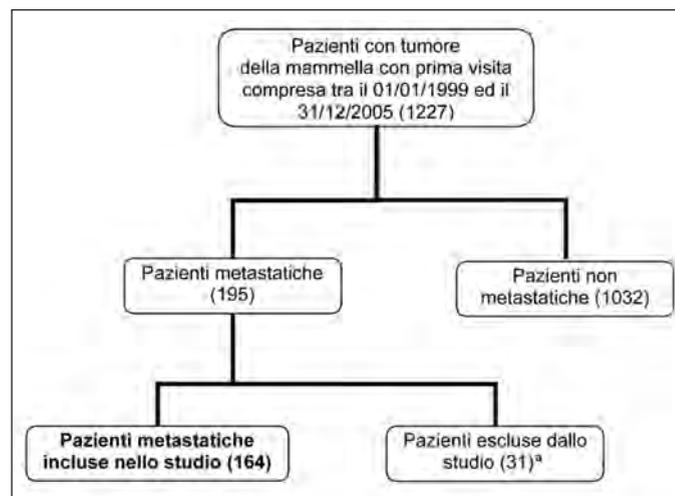
L'analisi statistica è stata svolta tramite l'utilizzo del programma SPSS® 12.0 per Windows.

L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. La sopravvivenza relativa è stata calcolata come differenza tra la data di decesso o dell'ultimo *follow-up* e la data di riscontro della malattia metastatica.

E' stata dapprima effettuata una analisi univariata utilizzando il test del Log Rank con un limite di significatività a 0,05, considerando tutte le variabili che potenzialmente potessero correlarsi con la sopravvivenza relativa. Quindi è stata effettuata una analisi di regressione logistica multivariata, secondo il metodo di Cox, al fine di controllare la stima del rischio e l'impatto sulla sopravvivenza relativa delle diverse variabili prognostiche e predittive che avessero raggiunto una significatività statistica all'analisi univariata.

## Risultati

Complessivamente sono state analizzate 1227 pazienti affette da carcinoma della mammella. Nella fig. 1 è ri-



**Fig. 1.** Definizione della casistica utilizzata

<sup>a</sup> di cui

- 20 pazienti con *follow-up* <1 mese
- 11 pazienti perse di vista con data di ultimo *follow-up* risalente >1 anno

portata la definizione della casistica analizzata, che è descritta in dettaglio nella Tabella 1. L'età mediana delle 164 pazienti considerate, che presentavano malattia metastatica, era 61 anni (*range* 34-87). Come si può notare, nella maggior parte dei casi le pazienti erano in post-menopausa, il tipo di intervento chirurgico era prevalentemente demolitivo, il diametro del tumore primitivo era

**Tabella 1** - Descrizione della casistica (164 pazienti)

Variabile	Valori	N.	%	Variabile	Valori	N.	%
Età	< 65 anni	96	58,5	Tipo istologico	CDI	118	72,0
	≥ 65 anni	68	41,5		Altro	31	18,9
	Mancanti	0	-		Mancanti	15	9,1
Menopausa	No	22	13,4	pT	pT1	49	29,9
	Sì	127	77,4		pT2, pT3, pT4	85	51,8
	Mancanti	15	9,1		Mancanti	30	18,3
PS_1 <sup>a</sup>	0	66	40,2	LN+ alla diagnosi <sup>c</sup>	0	32	19,5
	1	5	3,0		1-3	34	20,7
	2	4	2,4		≥4	59	36,0
	Mancanti	89	54,3		Mancanti	39	23,8
PS_2 <sup>b</sup>	0	76	46,3	Grading	1	4	2,4
	1	11	6,7		2	56	34,1
	2	4	2,4		3	62	37,8
	Mancanti	73	44,5		Mancanti	42	25,6
Tipo I intervento chirurgico	Demolitivo	103	62,8	MIB1 <sup>d</sup>	Positivo	105	64,0
	Conservativo	46	28		Negativo	25	15,2
	Mancanti	15	9,1		Mancanti	34	20,7

(note alla pagina seguente)

(continua alla pagina seguente)

Tabella 1 - continua

Variabile	Valori	N.	%	Variabile	Valori	N.	%
ER <sup>e</sup>	Positivo	93	56,7	Metastasi polmone	No	115	70,1
	Negativo	45	27,4		Sì	47	28,7
	Mancanti	26	15,9		Mancanti	2	1,2
PgR <sup>f</sup>	Positivo	73	44,5	Metastasi epatiche	No	123	75,0
	Negativo	64	39,0		Sì	39	23,8
	Mancanti	27	16,5		Mancanti	2	1,2
HER 2	Positivo	46	28,0	Metastasi retrop.	No	159	97,0
	Negativo	87	53,0		Sì	3	1,8
	Mancanti	31	18,9		Mancanti	2	1,2
Recidiva	No	137	83,5	Metastasi SNC	No	146	89,0
	Sì	27	16,5		Sì	16	9,8
	Mancanti	0	-		Mancanti	2	1,2
CT adj. <sup>g</sup>	No	87	53,0	Tipo CT M+ <sup>j</sup>	Taxani	39	23,8
	Mancanti	42	25,6		Antracicline	12	7,3
	Sì	77	47,0		Combinazione	10	6,1
	Mancanti	0	-		Altri	39	23,8
OT adj. <sup>h</sup>	No	105	64,0	N. linee CT M+ <sup>k</sup>	Mancanti	64	39,0
	Sì	59	36,0		1 linea	42	25,6
	Mancanti	0	-		2 linee	30	18,3
					3 linee	14	8,5
RTE adj. <sup>i</sup>	No	97	59,1	4 linee	13	7,9	
	Sì	67	40,9		Mancanti	65	39,6
	Mancanti	0	-				
N. siti M+				N. linee OT M+ <sup>l</sup>	1 linea	71	43,3
	1	96	58,5		2 linee	13	7,9
	2	51	31,1		3 linee	7	4,3
	3	7	10,9		Mancanti	73	44,5
	4	2	1,2				
Metastasi ossee	Mancanti	2	1,2	Trastuzumab M+ <sup>m</sup>	No	121	73,8
	No	67	40,9		Sì	28	17,1
	Sì	95	57,9		Mancanti	15	9,1
Metastasi tessuti molli	No	120	73,2				
	Sì	42	25,6				
	Mancanti	2	1,2				

<sup>a</sup> Performance status al momento della diagnosi

<sup>b</sup> Performance status al momento del riscontro delle metastasi

<sup>c</sup> Numero di linfonodi positivi al momento della diagnosi

<sup>d</sup> MIB1 = positivo se >13%, negativo se ≤13%

<sup>e</sup> ER = stato del recettore per gli estrogeni (positivo se >10%, negativo se ≤10%)

<sup>f</sup> PgR = stato del recettore per il progesterone (positivo se >10%, negativo se ≤10%)

<sup>g</sup> Chemioterapia adiuvante

<sup>h</sup> Ormonoterapia adiuvante

<sup>i</sup> Radioterapia adiuvante

<sup>j</sup> Tipo di chemioterapia utilizzata nella fase metastatica

<sup>k</sup> Numero di linee di chemioterapia utilizzata nella fase metastatica

<sup>l</sup> Numero di linee di ormonoterapia della fase metastatica

<sup>m</sup> Uso del Trastuzumab nella fase metastatica

maggiore di 1 cm ( $pT>1$ ), i linfonodi ascellari erano prevalentemente interessati, il *grading* era G1-G2, i recettori ormonali (ER, PgR) positivi, il MIB1 >13%, l'HER2 (espressione c-erbB2) era negativo, non vi era stata recidiva locale, non era stata eseguita chemio-ormonoterapia o radioterapia adiuvante, la sede metastatica era unica, il *performance status* ECOG era 0-1 anche al momento della comparsa di metastasi.

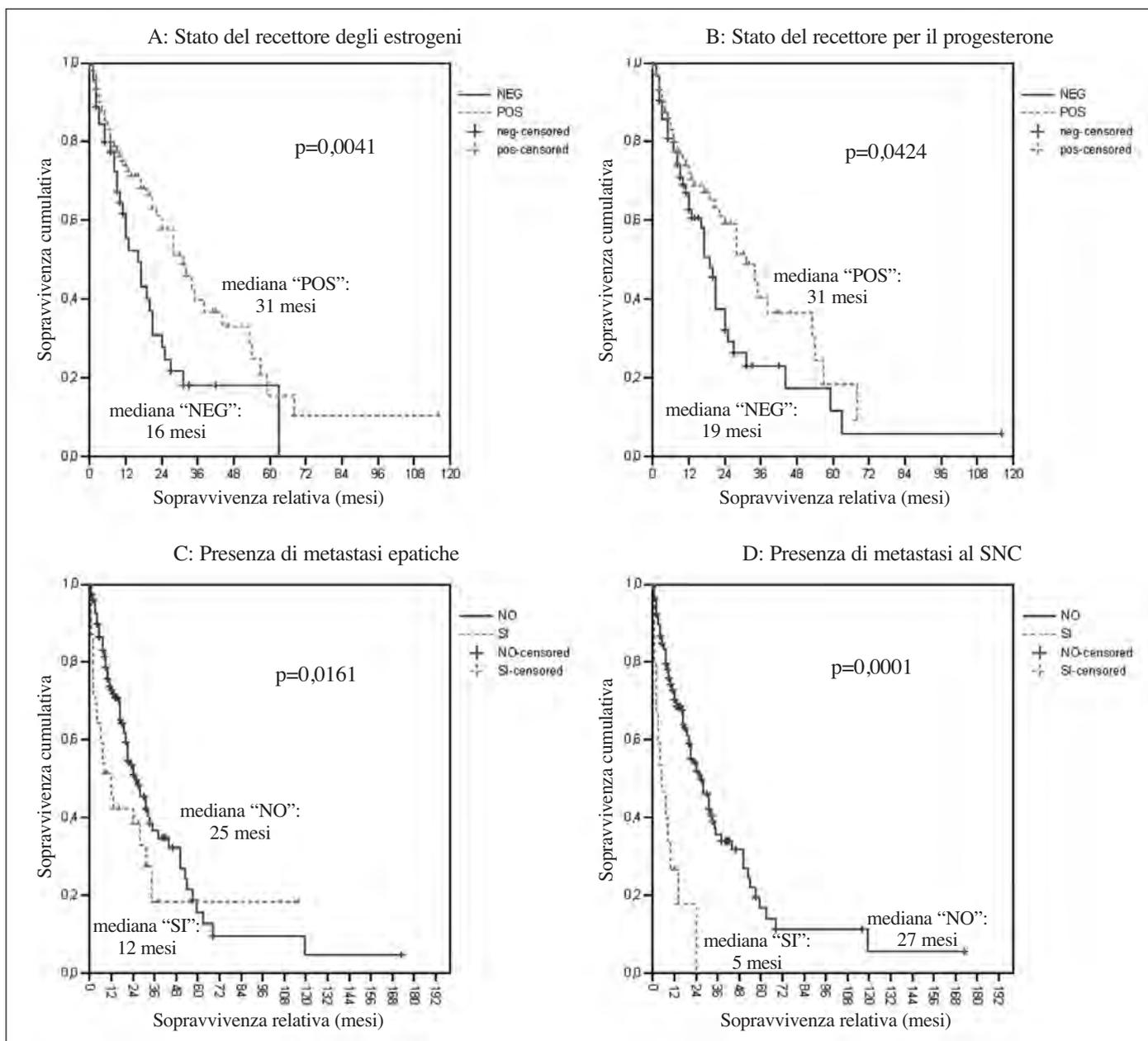
Al momento dell'analisi (16/02/07), 65 pazienti risultavano viventi con metastasi, 98 decedute, e solamente 1 persa di vista. Il tempo mediano di *follow-up* è di 24,5 mesi (*range* 1-85,7); la mediana dell'intervallo libero è di 17 mesi (*range* 0-386); la sopravvivenza relativa è di 13,5

mesi (*range* <1-173), e l'intervallo libero da progressione di 5 mesi (*range* 0-65).

L'analisi univariata della sopravvivenza relativa, effettuata con il metodo di Kaplan-Meier (Tabella 2) ha tenuto in considerazione le diverse variabili analizzate nella descrizione della casistica, "dicotomizzandole" ove possibile al fine di valutarne con chiarezza l'impatto.

Sono risultati significativi con tale analisi: la positività dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, la presenza di metastasi epatiche, e la presenza di metastasi cerebrali (fig. 2).

Nell'analisi di regressione logistica multivariata (Tabella 3) si sono valutate le 4 variabili suddette, e solo la



**Fig. 2 (A-D).** Curve di sopravvivenza delle variabili significative all'analisi univariata: (A) recettore estrogeno, (B) recettore progesterinico, (C) metastasi epatiche, (D) metastasi al SNC

**Tabella 2** - Analisi univariata: fattori associati alla sopravvivenza relativa

Variabili	N.	Mediana (mesi)	p	Variabili	N.	Mediana (mesi)	p
Età				Recidiva			
< 65 anni	96	22	0,8335	No	137	22	0,4893
≥ 65 anni	68	24		Sì	27	28	
Menopausa				CT adj. <sup>g</sup>			
No	22	28	0,9038	No	87	21	0,2469
Sì	127	22		Sì	77	25	
PS_1 <sup>a</sup>				OT adj. <sup>h</sup>			
0-1	71	28	0,7550	No	105	24	0,7981
≥ 2	4	5		Sì	59	21	
PS_2 <sup>b</sup>				RTE adj. <sup>i</sup>			
0-1	87	31	0,2873	No	97	21	0,0941
≥ 2	4	5		Sì	67	31	
Tipo I intervento chirurgico				N. siti M+			
Demolitivo	103	25	0,4506	1	89	28	0,0731
Conservativo	46	21		≥ 2	69	19	
Tipo istologico				Metastasi ossee			
CDI	118	24	0,7535	No	67	21	0,4167
Altro	31	21		Sì	95	25	
pT				Metastasi tess.molli			
pT1	49	19	0,1596	No	120	24	0,1133
pT2, pT3, pT4	85	28		Sì	42	21	
LN + alla diagnosi				Metastasi polmone			
Sì	93	28	0,2774	No	115	24	0,3382
No	32	21		Sì	47	21	
N. linfonodi + alla diagnosi <sup>c</sup>				Metastasi epatiche			
≤ 3	34	19	0,6223	No	123	25	0,0161
> 3	59	28		Sì	39	12	
Grading				Metastasi retrop.			
1-2	60	28	0,1685	No	159	24	0,3830
3	62	19		Sì	3	—	
MIB1 <sup>d</sup>				Metastasi SNC			
Positivo	121	24	0,2239	No	146	27	<0,0001
Negativo	27	24		Sì	16	5	
ER <sup>e</sup>				Tipo CT M+ <sup>j</sup>			
Positivo	93	31	0,0041	Taxani	39	31	>0,05 <sup>k</sup>
Negativo	45	16		Antraciclina	12	20	
PgR <sup>f</sup>				Combinazione	10	—	
Positivo	73	31	0,0424	Altri	39	24	
Negativo	64	19		Trast. M+ <sup>l</sup>			
HER 2				No	121	21	0,1401
Positivo	46	25	0,7799	Sì	28	28	
Negativo	87	21					

<sup>a</sup> Performance status al momento della diagnosi<sup>b</sup> Performance status al momento del riscontro delle metastasi<sup>c</sup> Numero di linfonodi positivi al momento della diagnosi<sup>d</sup> MIB1 = positivo se >13%, negativo se ≤13%<sup>e</sup> ER = stato del recettore per gli estrogeni (positivo se >10%, negativo se ≤10%)<sup>f</sup> PgR = stato del recettore per il progesterone (positivo se >10%, negativo se ≤10%)<sup>g</sup> Chemioterapia adiuvante<sup>h</sup> Ormonoterapia adiuvante<sup>i</sup> Radioterapia adiuvante<sup>j</sup> Tipo di chemioterapia utilizzata nella fase metastatica<sup>k</sup> Confronto tra ciascun trattamento e ciascuno degli altri<sup>l</sup> Uso del Trastuzumab nella fase metastatica

**Tabella 3** - Analisi multivariata: modello di Cox

Variabili	HR <sup>a</sup>	IC 95% <sup>b</sup>		p
		Inferiore	Superiore	
Positività ER <sup>c</sup>	0,581	0,298	1,131	0,110
Positività PgR <sup>d</sup>	0,942	0,488	1,821	0,860
Metastasi epatiche	1,357	0,791	2,326	0,267
Metastasi SNC <sup>e</sup>	2,917	1,351	6,298	0,006

<sup>a</sup> Hazard ratio<sup>b</sup> Indice di confidenza al 95%<sup>c</sup> Recettore estrogeno<sup>d</sup> Recettore progestinico<sup>e</sup> SNC = sistema nervoso centrale

presenza di metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) ha dimostrato avere significato prognostico negativo.

## Discussione

Lo studio riportato ha considerato una casistica consecutiva di 7 anni, con un *follow-up* mediano di circa due anni: la mediana di età (61 anni) si avvicina a quella riportata dai principali registri tumori nazionali<sup>9</sup>. Anche i dati riguardanti la prevalenza di pazienti in post-menopausa e la caratterizzazione anatomico-patologica sono in linea con i dati della letteratura, con elevata incidenza del carcinoma duttale infiltrante (>50% del totale). Tuttavia, a differenza dei dati riportati da altri<sup>10-14</sup>, non emerge dalla nostra casistica l'importanza in senso prognostico dello stato linfonodale, della dimensione della componente infiltrante del tumore, e del ruolo di HER2 quale fattore predittivo di risposta. Peraltro anche nel nostro studio risulta il ruolo prognostico favorevole della positività recettoriale, in accordo con i dati della letteratura<sup>15</sup>, che mostrano che la positività dei recettori per gli estrogeni, specie se associata alla contemporanea espressione dei recettori per i progestinici, rappresenta un fattore significativo sia sotto il profilo prognostico che predittivo di risposta all'endocrinoterapia. Il nostro studio sembrerebbe quindi confermare che lo stato recettoriale è legato non solo ad una modalità di crescita della neoplasia ma anche alla presenza di un potenziale metastatico.

Il ruolo in termini prognostici della terapia adiuvante invece non sembra essere significativo nella nostra casistica, a differenza di quanto dimostrato in altri studi<sup>16-18</sup>.

Anche il numero di siti metastatici non sembra influenzare significativamente la sopravvivenza, in contrasto con i dati di altri Autori<sup>19</sup>. Inoltre, mentre i dati della letteratura dimostrano che il numero di metastasi ossee avrebbe un valore prognostico<sup>20</sup> e che le pazienti con un numero minore di metastasi ossee (1 o 2 sedi) avrebbero un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alle pa-

zienti con 3 o più sedi, nella nostra analisi la presenza o assenza di metastasi ossee non sembra influire sulla sopravvivenza. Analoga conclusione per la presenza di metastasi ai tessuti molli, che altri Autori<sup>21</sup> hanno considerato fattore prognostico "positivo", e fattore predittivo della maggiore responsività alla terapia<sup>21</sup>, in quanto indicherebbe una malattia più localizzata rispetto ad altre sedi metastatiche e quindi con una minore aggressività.

Per quanto concerne l'interessamento metastatico del fegato invece, i dati ottenuti sono in sintonia con la letteratura, infatti la presenza di metastasi epatiche è indice di una patologia aggressiva, più che di una diffusione metastatica ad altri organi<sup>22</sup>. In altre casistiche la presenza di metastasi epatiche è anche in grado di determinare la predittività nei confronti di alcune linee di trattamento, condizionando la resistenza alle antracicline<sup>23</sup>. Anche la presenza di metastasi al SNC, caratteristica della fase avanzata di malattia, conferma un ruolo prognostico-predittivo negativo. Verosimilmente, la significatività raggiunta solo da questo cofattore all'analisi col modello di regressione di Cox indicherebbe che le metastasi cerebrali sono in grado di condizionare la prognosi in maniera molto più significativa rispetto ad altre localizzazioni metastatiche.

Per quanto concerne il trattamento effettuato nella fase metastatica, nella nostra esperienza, come anche da altri riportato<sup>24</sup>, il trattamento contenente taxani, pur non raggiungendo la significatività statistica, comporta una mediana di sopravvivenza superiore rispetto agli altri tipi di chemioterapia nella malattia avanzata.

I limiti di uno studio retrospettivo, in cui la popolazione non può essere selezionata in modo rigido e che necessiterebbe di numeri elevati per evidenziare fini differenze di impatto prognostico di una o più variabili, sono evidenti nello studio da noi riportato. Tuttavia, uno studio come quello in esame offre la possibilità di osservare lo stato reale della coorte esaminata, considerando la casistica "di tutti i giorni" al di fuori degli studi clinici, e permette quindi di verificare l'impatto di una serie di fattori potenzialmente utili per progettare in tempo successivo studi prospettici, ed in definitiva è in grado di indirizzare scelte di politica sanitaria e di allocazione delle risorse.

## Bibliografia

1. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P, *et al.* Neoplasie della mammella. In Bonadonna G, Zambetti M, Moliterni A, *et al.* Medicina Oncologica, VII ed. Milano: Ed. Masson, 2003, 773-6.
2. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast* 2005; 14: 493-9.

3. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1 (12): 776-86.
4. Rizzieri DA, Vredenburgh JJ, Jones R, *et al.* Prognostic and predictive factors for patients with metastatic breast cancer undergoing aggressive induction therapy followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 1999; 17 (10): 3064-74.
5. Robain M, Pierga JY, Jouve M, *et al.* Predictive factors of response to first-line chemotherapy in 1426 women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (18): 2301-12.
6. Ryberg M, Nielsen D, Østerlind K, *et al.* Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2001; 12 (1): 81-7.
7. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, *et al.* Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1979; 39 (5): 1552-62.
8. Tassinari D, Maltoni M. La ricerca di esito in medicina. In Tassinari D, Maltoni M. Outcome research e cure palliative. Concetti generali e aspetti applicativi della ricerca di esito alle cure palliative, I ed. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005, 15-41.
9. Capocaccia R, Casella C, De Lisi V, *et al.* I tumori in Italia. Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e Prevenzione* 2006; 30 (1) suppl 2: 62-3.
10. Garcia-Conde J, Insa A, Cluch A, *et al.* Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56 (1): 67-8.
11. Aseglsson KS, Culley SJ, Pinder SE, *et al.* Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast conservation therapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2462-9.
12. Piccart MJ. Proposed treatment guidelines for HER2-positive metastatic breast cancer in Europe. *Ann Oncol* 2001; 12 suppl 1: 89-94.
13. Ellis MJ, Coop A, Singh B, *et al.* Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for Erb-B1-and/or Erb-2 – positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
14. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, *et al.* Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21 (12): 2889-95.
15. Garcia-Conde J, Juan O, Cluch A, *et al.* Prognostic factors in patients with isolated recurrences of breast cancer (stage IV-NED). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53 (2): 105-12.
16. Ahn PH, Ha Thanh VV, Lannum D, *et al.* Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23: 17-23.
17. Demicheli R, Micell R, Moliterni A, *et al.* Breast cancer recurrence dynamics following adjuvant CMF is consistent with tumor dormancy and mastectomy-driven acceleration of the metastatic process. *Ann Oncol.* 2005; 16 (9): 1449-57.
18. Truong PT, Lee J, Kader HA, *et al.* Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1267-77.
19. Alba E, Ribelles N, Sevilla I, *et al.* Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66 (1): 33-9.
20. Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele, *et al.* Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91 (1): 17-24.
21. Venturini M, Bruzzi P, Dal Mastro L, *et al.* Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracycline on the activity and efficacy of first line cyclophosphamide, epidoxorubicin and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14 (3): 764-73.
22. Atalay G, Biganzoli L, Renard F, *et al.* Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trial. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2439-45.
23. Cvitkovic E, Alexandre J, Bleuze P, *et al.* Factor predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 562-73.
24. Crown J, Diéras V, Kaufmann M, *et al.* Chemotherapy for metastatic breast cancer - report of an European expert panel. *Lancet* 2002; 3: 719-26.