

EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GIORNALE EUROPEO DI ONCOLOGIA

Official Organ of
the Italian Society
of Tumours
SIT

Prevention, Diagnosis, Therapy

Organo Ufficiale
della Società
Italiana Tumori
SIT

Prevenzione, Diagnosi, Terapia

Scientific Editors Direttori Scientifici /

LEONARDO CALDAROLA
Turin, Italy/*Torino, Italia*

CESARE MALTONI†
Bologna, Italy/*Italia*

Scientific Committee Comitato Scientifico /

JOHN CHRISTIAN BAILAR III
Chicago, IL, USA

TULLIO BATTELLI
Ancona, Italy/*Italia*

IORELLA BELPOGGI
Bologna, Italy/*Italia*

VANNI BELTRAMI
Roma, Italy/*Italia*

EMILIO BOMBARDIERI
Milano, Italy/*Italia*

SALVATORE CARIELLO
Salerno, Italy/*Italia*

GIUSEPPE COLUCCI
Bari, Italy/*Italia*

MASSIMO CRESPI
Rome, Italy/*Roma, Italia*

ANDERS ENGLUND
Solna, Sweden/*Svezia*

GIOVAN GIACOMO GIORDANO
Naples, Italy/*Napoli, Italia*

MICHAEL J. HILL
Slough, UK/*Gran Bretagna*

JAMES E. HUFF
Research Triangle Park, NC, USA

LINDA C. KOO
New York, NY, USA

OLE KRONBORG
Odense, Denmark/*Danimarca*

JOSEPH LADOU
San Francisco, CA, USA

PHILIP J. LANDRIGAN
New York, NY, USA

MASSIMO LOPEZ
Rome, Italy/*Roma, Italia*

FRANCESCO MORINO
Turin, Italy/*Torino, Italia*

ANTONIO MUSSA
Turin, Italy/*Torino, Italia*

MARIO NANO
Turin, Italy/*Torino, Italia*

COSTANZO NATALE
Foggia, Italy/*Italia*

HÉLÈNE SANCHO-GARNIER
Montpellier, France/*Francia*

MORANDO SOFFRITTI
Bologna, Italy/*Italia*

FIORINZO STIRPE
Bologna, Italy/*Italia*

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

EDOARDO TRIGGIANI
Palermo, Italy/*Italia*

GUIDO TUVERI
Trieste, Italy/*Italia*

Editorial Staff / Redazione

JILL V. BRAZIER (Head Editor/Redattore Capo)

LUCIANO BUA

ELISA CATTIN

DAVIDE DEGLI ESPOSTI

LAURA FALCIONI

MICHELINA LAURIOLA

SOFIA LUNDBORG

FRANCO MINARDI

MICHELA PADOVANI

EVA TIBALDI

Journal Director / Direttore Responsabile

FEDERICO CIONI



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

*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 9 - N. 3 - 2004

EDITORIAL / EDITORIALE

Divining the rôle of environment in children's health and cancer risk / *La valutazione del ruolo dell'ambiente sui rischi oncogeni nei bambini*

A. Dearry, J. Guthrie

145

COMMENTARY / COMMENTARIO

The culture of ethics in business: an inescapable approach aimed at safeguarding the environment and human health / *La cultura dell'etica nell'impresa: un approccio ineludibile ai fini della salvaguardia dell'ambiente e della salute dell'uomo*

M. Petta

149

CRITICAL REVIEWS / RIVISTE CRITICHE

ANATOMIC SITES / SEDI ANATOMICHE

Breast / *Mammella* (C50.9)

Le nuove frontiere dell'imaging senologico integrato / *New frontiers in senologic integrated imaging*

S. Corcione, L. Feggi, S. Panareo

153

Mastectomy in the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast / *La mastectomia nel trattamento del carcinoma duttale in situ della mammella*

G. D'Eredità, G. Fabiano, F. Ferrarese, T. Berardi

165

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

GENERAL TOPICS / ARGOMENTI GENERALI

First experimental evidence of peritoneal and pleural mesotheliomas induced by fluoro-edenite fibres present in Etnean volcanic material from Biancavilla (Sicily, Italy) / *Prima dimostrazione sperimentale di mesoteliomi peritoneali e pleurici indotti da fibre fluoro-edenitiche presenti nel materiale vulcanico etneo di Biancavilla (Sicilia)*

M. Soffritti, F. Minardi, L. Bua, D. Degli Esposti, F. Belpoggi

169

ANATOMIC SITES / SEDI ANATOMICHE

Stomach and intestine / *Stomaco e intestino* (C16.9 - C26.0)

Tumori stromali gastrointestinali (GIST). Indagine retrospettiva sulla casistica operatoria / *Gastrointestinal stromal tumours (GIST). A retrospective survey of surgical cases*

L. Ventura, F. Calista, V. Ceppa, M. Sarra, M. Ciccotelli, P. Sebastiani, P. Marchetti

177

Colon-rectum / *Colon-retto* (C18.9 - C20.9)

Systemic chemotherapy associated with local thermoablation by radiofrequency in the treatment of liver metastases from colorectal carcinoma / *Chemioterapia sistemica associata a termoablazione locale con radiofrequenza nel trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale*

S. Perrone, V. Gandolfi, F. Silva, F. Gattoni, F. Zanaletti, A. Scanni

185

OBITUARY / *NECROLOGIO*

Doctor Thomas F. Mancuso

D. Michaels

189

ANNOUNCEMENT / *ANNUNCIO*

28th ICOH, International Congress on Occupational Health, Milan, Italy, June 2006 /

28° CISO, Congresso Internazionale di Salute Occupazionale, Milano, Giugno 2006

191

Divining the rôle of environment in children's health and cancer risk

La valutazione del ruolo dell'ambiente sui rischi oncogeni nei bambini

Allen Dearry, Janet Guthrie

Division of Research Coordination, Planning, and Translation, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Summary

Environmental exposures can have a profound effect on health, with early childhood being a particularly vulnerable time for adverse effects. Cancer risk is highly associated with environmental exposures, with estimates of this risk running as high as 90% of cancers being environmentally related. The environmental contribution to cancer risk in children, however, is still unclear. Too little information currently exists to calculate an environmentally-associated factor for childhood cancer, although an environmental component has been postulated to play a rôle in some types of children's cancer. Prospective studies in child cohorts offer the best opportunity for determining the types of preventable, environmental exposures that lead to paediatric cancers, as well as adult cancers arising from early childhood exposures. Such studies, though, are expensive, time-consuming, and often beyond the resources of any single cancer-funding agency to carry out. There are, however, prospective environmental health studies, both proposed and underway, that encompass a larger set of disease endpoints. As the cohorts mature, a sufficient number of childhood cancer cases will likely develop, providing insights into early-onset, as well as late-onset, cancers. Although these cohorts are too young to reveal environmental causes of cancer at this time, they have already provided some useful insight into the broader realm of environmental influences on children's health. Eur. J. Oncol., 9 (3), 145-148, 2004

Key words: gene-environment, National Children's Study, paediatric cancer

Introduction

The word "cancer" in the public's mind generally elicits the image of an adult suddenly faced with a chronic and potentially

Received/Pervenuto 15.3.2004 - Accepted/Accettato 2.7.2004

Address/Indirizzo: Dr. Allen Dearry, Division of Research Coordination, Planning, and Translation, National Institute of Environmental Health Sciences, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709, USA

Riassunto

Le esposizioni ambientali possono avere un effetto notevole sulla salute, e la prima infanzia è un momento particolarmente vulnerabile quanto a conseguenze nocive. Il rischio di cancro è strettamente correlato alle esposizioni ambientali, e le stime per questo rischio indicano che fino al 90% dei tumori ha un'origine ambientale. Il contributo ambientale al rischio di cancro nei bambini non è però ancora chiaro. Esistono attualmente informazioni troppo scarse per calcolare un fattore ambientale per i tumori dell'infanzia, sebbene sia stato affermato che una componente ambientale giochi un ruolo per alcuni tipi di tumori infantili. Studi prospettici in coorti di bambini costituiscono il modo migliore per stabilire il tipo di esposizioni ambientali prevenibili che portano a tumori pediatrici e a tumori dell'adulto, conseguenza di esposizioni nella prima infanzia. Questi studi sono però costosi, richiedono tempo e sono spesso al di sopra delle risorse di singole agenzie che finanziano studi sul cancro. Ci sono però studi prospettici di igiene ambientale, programmati o in corso, che includono una vasta gamma di obiettivi sanitari. Man mano che le coorti avanzano negli anni, insorgerà probabilmente un numero sufficiente di casi di tumori infantili, che fornirà dati sui tumori ad insorgenza precoce o tardiva. Sebbene queste coorti siano troppo giovani per rivelare fin da ora cause ambientali di tumore, esse hanno già fornito utili informazioni nel vasto campo delle influenze ambientali sulla salute dei bambini. Eur. J. Oncol., 9 (3), 145-148, 2004

Parole chiave: gene-ambiente, Studio Nazionale sui Bambini, tumori infantili

fatal disease. It is not, of course, limited to adults, and both children and adolescents can find themselves struggling with a disease for which treatment options are limited. It is, however, within the realm of childhood cancer that oncologists can claim some of their most significant individual and public health successes.

From 1975 to 1995, the US saw a substantial decline in its childhood cancer mortality rates, which dropped by nearly 40%. This drop translates into a yearly decrease of 2.6% per year¹. Even

with the decline in mortality rates, however, cancer remains the most common cause of disease-related mortality for children 1-19 years of age in the US¹. Additionally, the overall incidence of childhood cancer increased in this same time period, albeit at a lesser rate of 0.8% per year¹. These figures, however, do not include possible cancer or mortality later in life arising from toxic side effects of the very treatments that account for the improved survival of childhood cancers.

Although a 40% decrease in mortality over two decades is a laudable accomplishment, it would be even better to prevent cancer altogether. As the increase in incidence rates shows, though, we are nowhere near achieving this level of prevention for childhood cancers. And although outgrowths of the Human Genome Project are enabling us to understand better the genetic underpinnings of cancer susceptibility, we are a long way from being able to design prevention strategies based on genetic knowledge. Where, then, are the promising avenues for preventing childhood cancers and other diseases?

Our best hope for reducing cancer rates, both in children and adults, appears to lie in controlling environmental triggers for this disease. It has been estimated that environmental exposures account for at least 75%² and maybe as much as 80%-90%^{3,4} of cancers overall. These estimates rely on a broad view of environmental exposures. Environmental factors suspected or known to increase cancer risk include cigarette smoking, diet, physical inactivity, infectious agents, and pharmaceuticals, in addition to radiation, hormonally active agents, and pollutants. Even obesity, a condition with obvious environmental origins, has been associated with an array of cancers. These include cancer of the oesophagus, colon and rectum, liver, gallbladder, pancreas, kidney, prostate, breast, uterus, and ovaries⁵.

Determining the contribution of environmental exposures to cancer in children, however, is difficult. A panel of experts in paediatric oncology, epidemiology, and environmental medicine, convened to assign an environmentally-attributable fraction to childhood cancer, found that there was too little evidence to make a definitive assessment in this age group. The panel chose a more narrow definition of "environment", confining themselves to involuntary pollutant exposures. Using the data available, they made a conservative estimate of an environmentally-attributable fraction of 5% for childhood cancers with a range of 2%-10%⁶. This figure is much lower than the 80%-90% environmental contribution posited for cancers overall. This shortfall indicates that much work remains in defining environmental exposures in children and in understanding the rôle these exposures play in paediatric cancers.

Certainly children are a highly susceptible population when examining environmentally associated diseases other than cancer. Air pollution has been shown to stunt lung growth in children and to lead to lifelong health problems⁷. Very low exposures to lead, either *in utero* or in early life, can cause small decrements in intelligence⁸ and increase risk of aggression later in life⁹. Thus, foetal and early childhood exposures can increase risk both for childhood diseases and for diseases later in adulthood.

There are several possible causes for this enhanced vulnerability. First, a child's organ systems are still developing, and thus are more susceptible to disruption from outside agents. Second, a child has a much smaller body mass than an adult and, therefore, proportionately consumes more food and water and breathes more air. Third, children have behaviours that put them in greater

contact with their environment, including crawling on the ground, mouthing objects, and ingesting inappropriate objects such as dirt.

As with other diseases, early childhood exposures can reasonably be anticipated to play a rôle in both early-onset and late-onset cancers. Reducing the incidence of childhood cancers could be as simple as reducing the environmental exposures that trigger these cancers. Defining what these exposures might be, though, has proven difficult. The best way to find associations between environmental exposures and any disease endpoint is through prospective studies. The ideal approach for assessing the influence of very early environmental exposures on health, including cancer risk, would be a 20-year prospective study where recruitment began in infancy. The funding and size of such studies is prohibitive when trying to divine disease causation for a single class of disease such as childhood cancers. If, however, the disease endpoints studied are expanded, then the investments needed become easier to defend.

Prospective children's health study in the US

Such a study has been proposed in the US and the planning for the National Children's Study (NCS) is underway. With a projected cost of \$ 2.7 billion, it would be the most ambitious undertaking of its kind in the world¹⁰. Planners are struggling with how to stay within budget, but still recruit a large enough sample to both capture the full diversity of the US population and generate meaningful answers to a variety of research questions. Endpoints of interest include birth defects, learning disabilities, and cancer. Led by the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), this study involves collaborations with major federal research organizations, such as the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), the Environmental Protection Agency (EPA), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), academic researchers, and children's advocacy groups.

The goal is to recruit 100,000 pregnant women and their offspring. Biologic samples would be stored and children would be tracked until age 21. Planners are dealing with how best to design a study of a population as mobile and diverse as that of the US, with a fragmented health delivery system and local, rather than national, educational systems. Trade-offs in scope and design will need to be made. The final outcome is unclear, but if started, recruitment will begin in 2005.

The study will focus on the effect of environmental influences on children's health and development. The "environment" to be studied includes: 1) natural and man-made environmental factors, 2) biological and chemical factors, 3) physical surroundings, 4) social factors, 5) behavioural influences and outcomes, 6) cultural and family influences and differences, and 7) geographic locations. The breadth of environmental factors under consideration significantly complicates the study, as well as significantly adding to its cost. The fact that both medical and behavioural parameters would be evaluated also makes the NCS an expensive and complex undertaking. Because such a study has never been attempted, it is not at all obvious how best to design it. The NCS' Interagency Coordinating Committee has created 22 national workgroups to grapple with study design issues. These workgroups involve the efforts of 300 scientists from both medical and social research disciplines. The National Children's Study website is

<http://www.nationalchildrensstudy.gov>. The website contains reports of individual workgroups, news items related to the National Children's Study, and updates on the progress of study design.

US-European collaborations on children's environmental health

Many challenges face the implementation of a National Children's Study in the US. The diversity of the population, the mobility of its citizens, and the lack of a unified health delivery system at the national level all conspire to increase the cost of this important undertaking. A number of other prospective studies in Europe are already ongoing and will complement the US NCS, whatever the final study design might be. Two of the most important are being conducted in Denmark and Norway.

Both Denmark and Norway have relatively homogenous populations, a stable citizenry, and a public health system in place that can track people from cradle to grave. Thus, many of the challenges facing long-term studies in the US do not exist in these countries. Each nation has chosen to enroll pregnant women and their children into cohorts that will be followed through the children's lives. Unlike the US National Children's Study, there is no advance hypothesis testing to influence cohort design and recruitment. Rather, the attempt is to develop a database from which researchers around the world can gather data to test their own hypotheses.

The Danish Better Health for Mother and Child cohort will recruit 100,000 pregnant women and children. Norway plans to have a similarly sized cohort. Recruitment into both of these cohorts is underway, with early findings already being released. The first of these results was a preliminary examination of the Danish cohort that found no association between risk for miscarriage and a mother's fever early in her pregnancy¹¹.

The US is interested in using these studies as a way to improve understanding of environmental influences on children's health. Because these studies are not specifically designed to address environmental issues, the US, through the NIEHS, has provided funding and services to enhance the ability to extract environmental information from the Norwegian cohort. The NIEHS collects and stores blood and urine samples of mothers that can be used later to determine maternal and foetal exposure to environmental agents such as pesticides, plasticizers, and heavy metals. These findings, when combined with evolving health effects identified in the cohort, will generate important information on gene-environment interactions in children's health. Health effects of immediate interest include birth defects, preterm delivery, preeclampsia, and childhood development. As the children develop, some would be expected to develop cancer and could provide a useful cohort for studying environmental causes of childhood cancers as well as adult cancers arising from early exposures.

The US has already successfully collaborated on other studies of children's environmental health in Europe. One, the Norwegian cleft palate study, is worth mentioning even though cancer was not an endpoint. Norway was an ideal country for a cleft palate study because it has one of the highest reported rates of facial clefts in the world and also has a highly organized birth registry that records these defects. In this case-control study, both genetic material and environmental exposure information was collected on a total of 573 cases (196 babies with cleft palate, 377 ba-

bies with cleft lip/palate) and 763 controls, plus their mothers and fathers. This study provides the largest and most complete collection of data ever obtained on the genetic and environmental components of this all-too-common birth defect.

The full data set is currently being analyzed. A subset of the study (276 cases) is under analysis and already one surprising finding has emerged. In this subset of the study, a child's risk for orofacial clefts was increased fourfold when the mother used folic acid and the child had either the CT or TT variant of the C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase¹²⁻¹⁴. Gene-environment findings such as this one illustrate the promise that other prospective studies on children's environmental health could have in reducing childhood disorders.

Improved environmental monitoring

Even if cancer is not chosen as an endpoint for the US National Children's Study, it will still provide valuable information about real-world exposures in early life. Such information would be useful for the cancer community by suggesting further avenues of research in the environmental aetiology of childhood cancer. An example of insights gained from environmental monitoring during the prenatal period can be found in the recent work of a Children's Environmental Health and Disease Prevention Research Center co-funded by NIEHS and the EPA.

This centre, at the University of California at Berkeley, explores innovative ways to assess prenatal exposure to pesticides in farmworker children. Presumably such early exposures would have an effect on the developing foetus, but current measures are limited to maternal levels of pesticide residues in blood and urine. These researchers recently published a pilot study that investigated the use of amniotic fluid, left over from amniocentesis, as a means of more directly determining foetal exposure to pesticides. They were able to reliably assess the presence of metabolites from a variety of pesticides – naphthalene, carbaryl, *para*-dichlorobenzene, *ortho*-phenylphenol, carbofuran, pentachlorophenol, and organophosphates. Although levels detected were lower than those generally found in maternal blood and urine studies, they would probably be a better indication of exposure levels of the foetus¹⁵. This work illustrates the value of very early exposure measures as a way of assessing the true exposure situation in children.

Conclusion

Every child deserves a healthy start in life and the ability to develop to their fullest potential. Understanding how the environment affects child health, at what stages, and at what exposure levels is critical to ensuring the brightest future possible for our children. The global community is increasingly interested in identifying gene-environment interactions that affect children's health, in defining the ways children are more vulnerable to environmental agents, and in protecting children from these adverse effects. Large prospective studies are ongoing in several countries that will provide information on child health from which important clues can emerge on environmental influences. In addition to these studies, the US is designing a long-term National Children's Study specifically focussed on children's environmental health.

As currently envisioned, the scope of this study would encompass a broad assessment of the physical, biological, and social environment in which a child lives and the effect of these different environmental parameters on physical, mental and social development.

References

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al* (eds). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD: NIH Pub. No. 99-4649, 1999.
2. US Department of Health and Human Services. Cancer and the environment: what you need to know, what you can do. Bethesda, MD: NIH Pub. No. 03-2039, 2003.
3. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-308.
4. Doll R. Epidemiological evidence of the effects of behavior and the environment on the risk of human cancer. *Recent Results in Cancer Research* 1998; 154: 3-21.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, *et al*. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Eng J Med* 2003; 348: 1625-38.
6. Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM, *et al*. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 721-8.
7. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, *et al*. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057-67.
8. Needleman HL, Schell A, Bellinger DB, *et al*. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood – an 11 year follow-up report. *N Engl J Med* 1990; 322: 83-8.
9. Needleman HL, Reiss JA, Tobin MJ, *et al*. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996; 275: 363-9.
10. Kaiser J. Everything you wanted to know about children, for \$ 2.7 billion. *Science* 2003; 301: 162-3.
11. Andersen AN, Vastrup P, Wohlfahrt J, *et al*. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1552-6.
12. Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, *et al*. Variants of developmental genes (*TGFA*, *TGFB3*, and *MSX1*) and their associations with facial clefts – A case-parent triad analysis. *Genet Epidemiol* 2003; 24: 230-9.
13. Jugessur A, Wilcox AJ, Lie RT, *et al*. Exploring the effects of methyl-ene tetrahydrofolate reductase gene variants C677T and A1298C on the risk of orofacial clefts in 261 Norwegian case-parent triads. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1083-91.
14. Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, *et al*. Cleft palate, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal exposures: assessing gene-environment interactions in case-parent triads. *Genet Epidemiol* 2003; 25: 367-74.
15. Bradman A, Barr DB, Birgit GCH, *et al*. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2003; 111 (14): 1779-82.

The culture of ethics in business: an inescapable approach aimed at safeguarding the environment and human health

La cultura dell'etica nell'impresa: un approccio ineludibile ai fini della salvaguardia dell'ambiente e della salute dell'uomo

Maurizio Petta

Isabella Seragnoli Foundation, Bologna, Italy

If we observe the evolution of international events over recent years, we can easily perceive a general sense of uncertainty generated by the strong social contradictions emerging. If we look closely, we see that the values in crisis are those fundamental ones upon which the well-being of the western community is based.

In particular, we have become accustomed to the world-wide scandals of the world of economics and finance, scandals that, apart from dissolving the savings of millions of people, have also spread a sense of uncertainty towards the economic models upon which our market economy is based, together with the businesses operating in it. Is it not true that those same investors who ventured their money in highly risky businesses run by managers with no scruples were actually animated by the same utilitarian logic of the managers themselves? Were they acting in the interest of their business and their community or, more cynically, just in their own personal interest?

Such questions lead us to consider a matter that is becoming ever more present in the contemporary economic scene, namely the social responsibility of companies and their representatives. In the western world the conduct of an individual has always been based on two criteria of responsibility: one imposed by law and the other determined by the common sense of morality.

Therefore businessmen and managers alike will carry out their rôle in the company in accordance with these two criteria of behaviour: 1) the respect of rules, therefore the respect of social legality (expressed by the State); and 2) the respect of individual and collective morals (expressed by public opinion).

Kant said that a human being is like a crooked stick, and that rectitude is a difficult process that we can obtain only by rough-hewing our nature, which is not necessarily wicked but is undoubtedly imperfect.

The State makes laws in order to reduce the imperfection in individual behaviour for the sake of social order but, inevitably,

Osservando l'evoluzione in anni recenti degli avvenimenti internazionali non è difficile percepire una incertezza collettiva generata dalle forti contraddizioni sociali emergenti. A ben vedere, ad essere in crisi sono i valori di fondo su cui si basa il benessere della comunità occidentale.

In particolare, il mondo economico e finanziario ci ha abituato a scandali di dimensioni planetarie che, oltre a distruggere i risparmi di milioni di persone, hanno diffuso un senso di incertezza nei confronti dei modelli economici su cui si basa l'economia di mercato e dell'impresa che in essa opera. Gli investitori che hanno scommesso il loro denaro nelle imprese ad alto rischio gestite da manager senza scrupoli, in fondo non erano mossi dalla stessa logica utilitaristica dei manager stessi? Agivano sia gli uni che gli altri, nell'interesse dell'impresa e della collettività o, più cinicamente, esclusivamente nel loro interesse personale?

Questo tipo di domande implica una tematica che sta diventando sempre più attuale negli scenari economici contemporanei, e cioè la responsabilità sociale delle imprese e dei loro rappresentanti. Nel mondo occidentale la condotta degli individui si è sempre basata sostanzialmente su due criteri di responsabilità: un criterio definito dalla legge e l'altro definito dalla morale comune.

Pertanto anche un imprenditore, o un manager, gestisce il proprio ruolo in azienda secondo i due criteri comportamentali: 1) il rispetto della norma e, dunque, della legalità sociale (espressa dallo Stato); e 2) il rispetto della morale individuale e collettiva (espressa dall'opinione pubblica).

Kant diceva che l'essere umano è come un legno storto, e che la rettitudine è un processo difficile che si ottiene sgrossando la nostra natura che non è necessariamente malvagia, ma sicuramente imperfetta.

Lo Stato elabora leggi per ridurre l'imperfezione del comportamento individuale in funzione di un ordine sociale ma, inevitabilmente, ogni legge implica la possibilità dell'elusione, e l'elusione è quell'area ambigua della legge dove il cinismo trova spesso modo di manifestarsi nel comportamento decisionale de-

Received/Pervenuto 3.3.2004 - Accepted/Accettato 1.6.2004

Address/Indirizzo: Dr. Maurizio Petta, Fondazione Isabella Seragnoli, Piazza San Domenico 10, 40124 Bologna, Italia

every law implies the possibility of evasion, and elusion is that ambiguous aspect of the law whereby cynicism often finds a way to make itself known in the decisional behaviour of individuals towards their fellow men. And yet, it is in this very ambiguity or uncertainty of the rules of behaviour that ethics assumes a fundamental rôle against the degenerative drift of cynical personal interest.

Ethics is a more pragmatic discipline than one would generally think. It elaborates individual behaviour criteria, which have to be assumed in those situations in which our legally correct actions are useful for some, but not for others. It might be worth giving some examples of this.

Within a context of globalisation, there are countries and economic realities in which existing rules and laws do not penalise child labour, for instance, or do not provide specific binding rules to protect the environment: indeed, in some cases these situations are “desired” by the governments themselves in order to attract companies and capitals. Companies that run production plants in such a reality, exploiting child labour or causing damage to the environment, work in compliance with the rules, actually assuming a legal behaviour. On the contrary, most of the international financial scandals in recent years have derived from behaviour that has turned out to be illegal and indictable, but cannot necessarily be traced back only to a pure sphere of ethics.

Thus, if the theme of rules and regulations is fundamental for the operating of a company on the market, for the firm itself and for its stakeholders it is important to point out that ethical behaviour has to be considered in a wider and more diverse sense than the simple respect of rules.

Corporate social responsibility derives, thus, from a discretionary choice that has to be combined with a cultural maturation of the company itself, and therefore with behavioural principles shared, first of all, by shareholders and management. Therefore, in the corporate sphere, ethics is a matter of culture and values, on which concrete actions should follow, actions that will show the capacity of a company of assuming its own social responsibilities.

Yet, why should companies feel obliged to behave responsibly?

From an utilitarian point of view, it would be logical for a company to behave responsibly, because this is the most convenient behaviour both for itself and for the community. Unfortunately, as we have said, the growing social complexity, in which companies operate, makes it ever easier for them to determine which are the most convenient modes of behaviour for reaching their goal, but ever more difficult to define their rôle within the community, because the globalisation which is in progress is revolutionising the relationship between businesses and society at large. The great processes of social transformation which are in progress point to new opportunities, but also to serious problems and deep contradictions that require new points of reference, new rules and guidelines for the future of the community and the individuals belonging to it.

It is in this context of great uncertainty that the theme of the ethical behaviour of individuals emerges and, within our sphere of concern, the consequent ethical behaviour of companies.

It is important here to point out how a wider business culture, inspired by ethical principles, must also be motivated by this specific conviction: ethical responsibility will increasingly become a strategic factor for the development of a company in the evolutions of international competition.

gli individui rispetto ai propri simili. Ma è proprio nell'ambiguità o incertezza delle norme comportamentali che l'etica assume un ruolo fondamentale contro la deriva degenerativa dei cinici interessi individuali.

L'etica è una disciplina più pragmatica di quanto si è portati a credere. Essa infatti elabora i criteri comportamentali individuali che sono da assumere nelle situazioni in cui il nostro agire legale è utile per alcuni, ma non lo è per altri. Può essere utile esporre qualche esempio.

In un contesto di globalizzazione esistono paesi e realtà economiche dove le norme e le leggi esistenti non sanzionano, ad esempio, il lavoro minorile oppure non prevedono determinati vincoli di tutela dell'ambiente; anzi, in alcuni casi queste situazioni sono “volute” dagli stessi governi per attirare le imprese e capitali. L'impresa che produce in quelle realtà, utilizzando il lavoro dei bambini o danneggiando l'ambiente, rispetta le norme e ha di fatto assunto un comportamento legale. Al contrario, molti degli scandali finanziari internazionali a cui abbiamo assistito in anni recenti sono originati da comportamenti che sono spesso risultati illegali, perseguibili sul piano giudiziario, ma non necessariamente riconducibili solo ad una pura sfera etica.

Dunque se il tema delle norme è fondamentale per l'agire dell'impresa sul mercato, per essa ed i suoi stakeholders è importante sottolineare che l'agire etico si pone su un piano ampio e diverso da quello del rispetto della legalità.

La responsabilità sociale dell'impresa scaturisce dunque da una scelta discrezionale che deve per questo essere collegata ad una maturazione culturale dell'impresa stessa, e quindi a principi comportamentali condivisi prima di tutto da azionisti e management. Quindi, in ambito aziendale, l'etica è un fatto culturale e di valori a cui far seguire azioni concrete che metteranno in evidenza la capacità dell'impresa di sapersi assumere la propria responsabilità sociale.

Ma perché le imprese dovrebbero sentirsi tenute a comportarsi responsabilmente?

Utilitaristicamente parlando è logico che lo facciano perché questo è il comportamento più conveniente per loro e per la comunità. Ma purtroppo, come si diceva, la crescente complessità sociale in cui si trovano ad operare le imprese rende loro sempre più facile individuare quali siano i comportamenti più utili per raggiungere i loro fini, ma sempre più difficile definire il loro ruolo nella comunità, proprio perché la globalizzazione in atto sta rivoluzionando la relazione tra impresa e società. I forti processi di trasformazione sociale in atto mettono in evidenza nuove opportunità, ma anche difficoltà e contraddizioni profonde che richiedono nuovi punti di riferimento, nuove regole e linee guida per il futuro della collettività e degli individui che ne fanno parte.

E' in questo contesto di così grande incertezza che emerge il tema dell'agire etico dei singoli soggetti e, nell'ambito che interessa a noi, il conseguente agire etico delle imprese.

A questo punto è importante far notare come una maggiore cultura aziendale ispirata su principi etici deve essere motivata anche da una precisa convinzione: che la responsabilità etica diventerà sempre più un fattore strategico per il suo sviluppo nell'evolversi della competizione internazionale.

Infatti, col diffondersi della sensibilità etica in ambito sociale, i consumatori presteranno sempre più attenzione a quelle imprese che non solo offriranno loro prodotti sviluppati nel rispetto dei valori umani e della natura, ma anche che sappiano co-

In point of fact, with the diffusion of ethical consciousness in the social context, consumers will pay more and more attention to those companies which not only offer them products manufactured in the respect of human values and of nature, but are also capable of communicating, with transparency and honesty, the way in which the company has adopted these ethical principles.

It thus becomes important, and strategic, to make the consumers and the stakeholders aware of the entrepreneurial model and the ethical communication model adopted by the company. In order to do this, it is necessary to adopt trustworthy tools which express these choices, the most important of which are: ethical codes, social responsibility certification and social budget certification, instruments which are already available to the companies.

It is also important to underline the rôle that independent institutes of scientific research, in particular those involved in the evaluation of the impact of industrial development on the quality of the environment and on workers' health, can and should play as a support to corporate ethical behaviour.

Consumers of all types of products are becoming more and more aware and capable of discriminating between the company that safeguards the environment and that which pollutes and damages health.

The company that is willing (and this is in its own interest) to prevent this sort of problem can and should avail itself of independent scientific expertise, able to test preventively the effects of products (and production processes) on users and on the environment. The company that behaves in this ethically correct manner will therefore be able to inform its stakeholders, who will certainly consider this approach as an added value, in comparison with rival companies that are less respectful of their social responsibility.

In conclusion, in a context of market globalisation, the reasons for greater corporate ethical responsibility are to be found first of all in the awareness of principles and moral maturity of the individual people that make up the society. But a corporate culture inspired by ethical principles will also become more and more one of the strategic factors of company development.

What can, then, be done, in actual fact, in this direction? First, it is important to give purposeful support to initiatives promoted at an international level. Examples of such strategy would include: 1) "Global Compact", a programme set up as an U.N. initiative, which promotes an international network of companies that respect principles relating to human, labour and environmental rights, in which some hundreds of companies already participate; and 2) the guidelines to ethical economy, determined by the European Union Green Paper on Corporate Social Responsibility, or CSR.

It is therefore necessary to promote and put into practice tools and actions encouraging an ethical culture in business and awakening corporate social responsibility towards the community.

It is however necessary to contrast the risks of formal hypocrisy in the application of ethical codes. In point of fact, those companies which define this application only in abstract terms, might contribute to thwarting the concrete adoption of ethical values and the diffusion of their culture in society. In short, not only are profit and ethics not divergent by definition, but they are bound to be even more closely correlated.

In order to make businesses adopt ethical behaviour towards society, it is necessary that those who are in a position of responsibility in the company define the formation processes for the de-

terminare con trasparenza ed onestà le modalità con cui l'impresa stessa ha assunto i propri principi etici.

Diventa quindi importante, e strategico, far conoscere bene ai propri consumatori e a tutti gli stakeholders il modello di imprenditorialità e comunicazione etica che si è assunto. Per far ciò, è importante dotarsi di strumenti credibili che esprimano queste scelte, i principali dei quali sono: i codici etici, la certificazione di responsabilità sociale e bilancio sociale, già a disposizione delle imprese.

E' importante anche sottolineare il ruolo che gli istituti indipendenti di ricerca scientifica, in particolare quelli impegnati a valutare l'impatto dello sviluppo industriale sulla qualità dell'ambiente e la salute dei lavoratori, possono e debbono avere quali supporto all'agire etico dell'impresa.

I consumatori di ogni tipologia di prodotti stanno diventando sempre più consapevoli e capaci di discriminare tra l'impresa che tutela l'ambiente e quella invece che inquina e danneggia la salute.

L'azienda che concretamente (e anche nel proprio interesse) vuole prevenire questo genere di problemi può e deve avvalersi della competenza scientifica indipendente capace di testare preventivamente gli effetti dei prodotti (e dei processi produttivi) sugli utenti e sull'ambiente. L'azienda che agisce eticamente in questo modo potrà, quindi, comunicarlo ai propri stakeholders, i quali considereranno certamente questo approccio come un valore aggiunto rispetto alle aziende concorrenti meno rispettose della loro responsabilità sociale.

Ricapitolando, quindi, in un contesto di globalizzazione dei mercati, le ragioni di una maggiore responsabilità etica delle imprese vanno ricercate prima di tutto nel fondamento e nella maturità morale degli individui che ne fanno parte; ma una cultura aziendale ispirata a principi etici diventerà anche e sempre di più uno dei fattori strategici del proprio sviluppo.

Cosa si può fare, quindi, di concreto in questa direzione? Innanzitutto, sostenere in modo propositivo le iniziative promosse a livello internazionale. Tra gli esempi di questo tipo di strategia si potrebbero annoverare: 1) il "Global Compact", un programma realizzato su iniziativa dell'ONU che promuove un network internazionale di imprese che rispettano principi relativi ai diritti dell'uomo, del lavoro, dell'ambiente e di cui fanno già parte qualche centinaia di imprese; e 2) le linee guida verso l'economia etica, definite dal Libro Verde dell'Unione Europea sulla Responsabilità Sociale di Impresa, o RSI.

E' necessario quindi promuovere e attuare strumenti e azioni di promozione della cultura etica all'interno dell'impresa e di sensibilizzazione della responsabilità sociale dell'impresa nei confronti della comunità.

E' però indispensabile contrastare i rischi di ipocrisia formale nell'applicazione dei codici etici. Infatti, quelle imprese che ne definiscono l'applicazione solo in maniera astratta possono contribuire a rendere vana l'adozione concreta di valori etici e il diffondersi della loro cultura nella società.

In conclusione, non solo profitto ed etica non sono per definizione divergenti, ma diventeranno sempre più correlati.

Perché l'impresa assuma un comportamento etico verso la società, è necessario che chi ne ha la responsabilità definisca i processi formativi per far sviluppare al suo interno la cultura dell'etica. In altre parole, per l'imprenditore e i manager di un'impresa è importante non vergognarsi di agire nella propria azienda facendo riferimento a valori etici, quali il senso del bene e il

velopment of the culture of ethics within it. In other words, it is important for entrepreneurs and managers not to be ashamed of behaving within their own company in accordance with ethical values, such as the sense of good and the respect of other people and of nature, which not long ago were still considered incompatible with the logic of profit.

Only in this way will business be able to effectively contribute in a responsible manner to the growth, in every sense, of the social well-being and health of individual people.

rispetto degli altri e della natura, che fino a poco tempo fa erano considerati incompatibili con le logiche del profitto.

Solo così l'impresa potrà concretamente contribuire con responsabilità ad aumentare, in tutti i sensi, il benessere sociale e la salute degli individui.

Le nuove frontiere dell'imaging senologico integrato

New frontiers in senologic integrated imaging

Stefano Corcione*, Luciano Feggi**, Stefano Panareo**

* Centro di Senologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ferrara, Italia

** Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ferrara, Italia

Riassunto

L'accurata interpretazione delle immagini in ambito senologico è un'arte che richiede sia conoscenze teoriche che esperienza pratica per la interpretazione non solo delle mammografie ma anche delle immagini ottenute per mezzo degli ultrasuoni, della risonanza magnetica, della TC e della medicina nucleare. Il Centro di Senologia ed il reparto di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara hanno sempre riconosciuto l'importanza di questo approccio multimodale, in accordo con i dati della letteratura internazionale e con i risultati dei più importanti centri di diagnostica senologica, sviluppando all'interno del Dipartimento di Diagnostica per Immagini le più recenti metodiche di imaging quali la risonanza magnetica mammaria e la scintimammografia, e contribuendo alla realizzazione di importanti trials nazionali. La verifica dei risultati ottenuti con queste metodiche di recente introduzione ha consentito di inserirle a pieno titolo, con un importante ruolo complementare, nell'imaging senologico integrato di quotidiana applicazione. Eur. J. Oncol., 9 (3), 153-163, 2004

Parole chiave: mammografia, ecografia, risonanza magnetica mammaria, scintimammografia

Introduzione

Il carcinoma mammario è il più frequente tra i tumori femminili: in Italia ogni anno vengono diagnosticati più di 25.000 nuovi casi e ne muoiono circa 11.000 donne.

Negli ultimi venti anni la mammografia si è dimostrata la metodica più accurata nella diagnosi del carcinoma mammario ed in particolare nella diagnosi precoce, consentendo di ridurre la mortalità del 30-50% attraverso l'attuazione di programmi di prevenzione secondaria che ne prevedono l'impiego su determinate fasce di popolazione.

Received/Pervenuto 29.3.2004 - Accepted/Accettato 3.6.2004

Address/Indirizzo: Dr. Stefano Corcione, Centro di Senologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera-Universitaria, C.so Giovecca 203, 44100 Ferrara, Italia

Summary

The accurate interpretation of breast images is a fine art that requires both theoretical knowledge and practical experience in the interpretation not only of mammograms, but also of images obtained with ultrasounds, magnetic resonance, CT and nuclear medicine. The Breast Centre and the Nuclear Medicine Unit of the University Hospital of Ferrara have always recognized the importance of this multimodal approach, in accordance with the data from the international literature and with the results of the most important international breast imaging centres, developing inside the Diagnostic Imaging Department the most innovative imaging techniques, such as dynamic breast magnetic resonance and scintimammography, contributing, together with the other centres of excellence, to the conduct of important national trials. The assessment of the results obtained with these recently introduced methods has made it possible to include them in their own right, with an important complementary rôle, in the daily routine of senologic integrated imaging. Eur. J. Oncol., 9 (3), 153-163, 2004

Key words: mammography, ultrasounds, magnetic resonance of the breast, scintimammography

Nonostante essa occupi un posto di primaria importanza nell'iter diagnostico senologico sia di prevenzione che clinico, va tuttavia rilevato che, quando impiegata come unica metodica diagnostica, non è in grado di identificare una percentuale di carcinomi variabile dal 10% al 20% circa, il 9% dei quali rappresentati da forme già palpabili^{2,4}.

Tecniche diagnostiche

Le modalità di approccio alla diagnosi precoce del carcinoma mammario sono rappresentate dalla mammografia clinica, che prevede l'impiego dell'imaging diagnostico integrato, e dalla mammografia di screening, che prevede l'utilizzo della sola mammografia all'interno di programmi di salute pubblica che, in rapporto a precise valutazioni di costo-beneficio, vengono offerti

alla popolazione femminile di età compresa fra i 50 ed i 69 anni con cadenza biennale. Entrambe le modalità di approccio sopra elencate richiedono per la loro attuazione la presenza di strutture centralizzate in grado di consentire l'utilizzo integrato delle metodiche di imaging allo scopo di identificare le lesioni, di caratterizzarle e di definire una loro accurata stadiazione loco-regionale. Tuttavia, nonostante il loro notevole apporto, anche le metodiche diagnostiche tradizionali hanno alcuni limiti quali: il follow-up della mammella operata e/o trattata con radioterapia, il monitoraggio della chemioterapia neoadiuvante pre-operatoria, la presenza di protesi mammarie e la valutazione nel tempo del parenchima residuo adiacente alle protesi stesse, la mancata visualizzazione del tumore mammario primitivo in presenza di metastasi ai linfonodi ascellari [Carcinoma Unknown Primary (CUP) syndrome] ed infine la stessa stadiazione loco-regionale delle lesioni neoplastiche maligne; a tale proposito è noto come queste metodiche si siano dimostrate insufficienti nell'identificare carcinomi a focolai multipli e talvolta, come nel caso del carcinoma intraduttale, nel definire le dimensioni della lesione⁵.

È in quest'ambito che si inserisce una metodica relativamente giovane come la mammografia con risonanza magnetica (MRM) che attualmente risulta essere la più sensibile nella diagnosi della patologia mammaria.

Tabella 1 - Risonanza magnetica mammaria dinamica: sistema multimodale di punteggio. Tipo I

Punteggio	0	1	2
Forma	Rotonda, ovale, lobulare	Lineare, dendritica, stellata	-
Margini	Ben definiti	Mal definiti	-
Aspetto	Omogeneo	Disomogeneo	Segno dell'anello
IS ^(a) iniziale	Bassa (<50%)	Moderata (50-100%)	Forte (>100%)
IS postiniziale	Continua	Plateau	Wash out

Da Fischer *et al*⁹

^(a)Intensità di segnale

Tabella 2 - Risonanza magnetica mammaria dinamica: sistema multimodale di punteggio. Tipo II

	Punteggio MR								
	0	1	2	③	4	5	6	7	8
Benigno									Maligno

Da Fischer *et al*⁹

Tabella 3 - Risonanza magnetica mammaria dinamica: valutazione mammografica secondo il sistema BI-RADS^(a)

Punteggio MR	0-2	3	4-8
BI-RADS 1	-	-	EC
BI-RADS 2	-	EC	BP
BI-RADS 3	EC	BP	BA
BI-RADS 4	BP	BA	BA
BI-RADS 5	BA	BA	BA

Da Fischer *et al*⁹

^(a)EC: esame di controllo; BP: biopsia percutanea; BA: biopsia a cielo aperto

La ricerca ha infatti dimostrato come i fenomeni di perfusione e di diffusione avvengono in maniera diversa nei tessuti sani e patologici.

In particolare, la caratterizzazione delle lesioni maligne si fonderebbe sul fenomeno della "neoangiogenesi": le neoplasie, a partire da focalità di pochi millimetri, produrrebbero sostanze chimiche atte a stimolare la vascolarizzazione tissutale periduttale⁶.

L'introduzione alla fine degli anni ottanta del mezzo di contrasto e lo sviluppo tecnologico hanno consentito di ottenere un'indagine RM della mammella di tipo "dinamico", in grado di evidenziare eventuali lesioni che assumano il mezzo di contrasto introdotto.

Tale *enhancement* è però presente non solo nelle lesioni maligne, ma anche in molte lesioni benigne, quali alcuni tipi di fibroadenomi (ad es. mixoide e ghiandolare), cicatrici recenti, zone di displasia proliferativa; lo stesso tessuto ghiandolare normale nella fase secretiva del ciclo mestruale può presentare un ricco *enhancement*⁷.

Il segno "assenza dell'*enhancement*", che si riscontra dopo l'esecuzione di un'indagine RM della mammella, è indicativo infatti della mancanza di una lesione con un certo grado di vascolarizzazione e quindi specifico per l'assenza di neoplasia, mentre il segno "presenza dell'*enhancement*" è aspecifico, esistendo tuttora una notevole sovrapposizione tra i diversi tipi di lesione e va ulteriormente definito⁸. A tale scopo possono essere utilizzati modelli interpretativi che combinano tra loro le caratteristiche morfologiche, sulla base di una precisa semeiotica RM, a quelle dinamiche dell'*enhancement*, tenendo conto anche dei parametri di valutazione mammografica espressi secondo il lessico BI-RADS⁹ (Tabelle 1-3); in tal caso il valore predittivo positivo può alzarsi fino a raggiungere valori vicini all'80%.

Le principali indicazioni della RM mammaria dinamica riconosciute dalla letteratura internazionale^{5, 8, 10} sono rappresentate dallo studio di multifocalità e multicentricità laddove la RM può essere in grado di evidenziare lesioni non visibili con l'imaging tradizionale (fig. 1), dalla diagnosi differenziale tra recidiva neoplastica e granuloma su cicatrice in rapporto al diverso grado di vascolarizzazione che li distingue (fig. 2), dalla ricerca di un carcinoma mammario non visibile con imaging tradizionale e manifestatosi attraverso metastasi ai linfonodi ascellari (CUP syndrome) (fig. 3) e dalla verifica di risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante, laddove la RM è in grado di definire meglio la riduzione della massa neoplastica attraverso la effettiva riduzione del letto neoangiogenetico tumorale. Infine va precisato che anche se la RM dinamica non deve essere utilizzata nella caratterizzazione delle microcalcificazioni in quanto è inficiata da un 15% circa di falsi negativi, tuttavia, nei casi in cui è presente *enhancement*, può consentire di ottenere un miglior bilancio spaziale di lesione (fig. 4).

Vi è un intervallo temporale privilegiato ("*timing*") in cui va eseguita un'indagine RM dinamica della mammella per evitare errori di interpretazione: 2^a-3^a settimana dall'inizio del ciclo mestruale, 6 mesi dopo un intervento chirurgico di quadrantectomia, 12 mesi dopo la radioterapia e 2-3 mesi dopo sospensione della HRT¹⁰.

Un'altra metodica recentemente introdotta nell'imaging senologico è la scintimammografia (SM); essa sfrutta il meccanismo attivo di *uptake* mitocondriale del Sestamibi o della Tetrofosmina, farmaci normalmente impiegati per la valutazione della perfusione miocardica, marcati con ^{99m}Tc. La fissazione del radiofar-

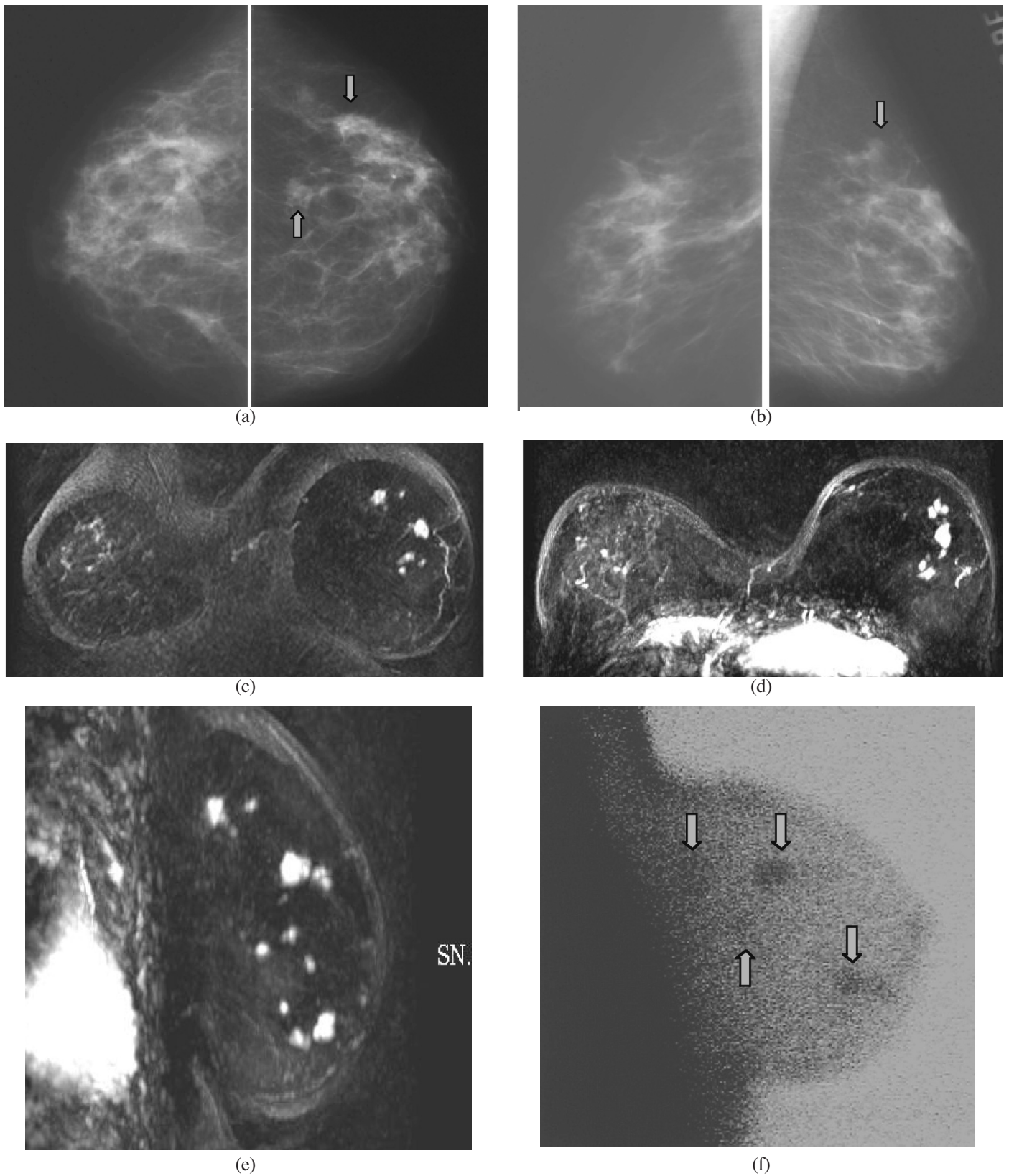
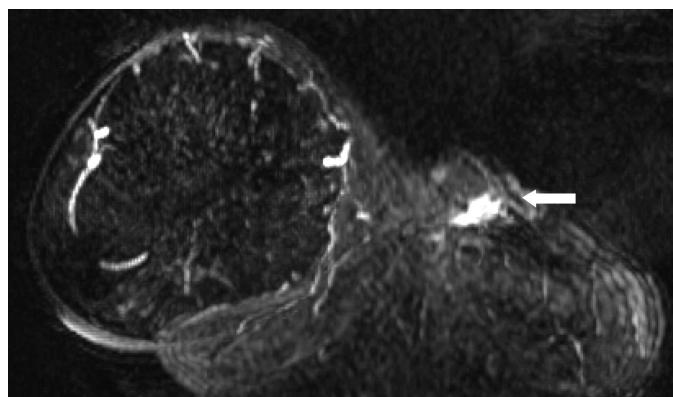
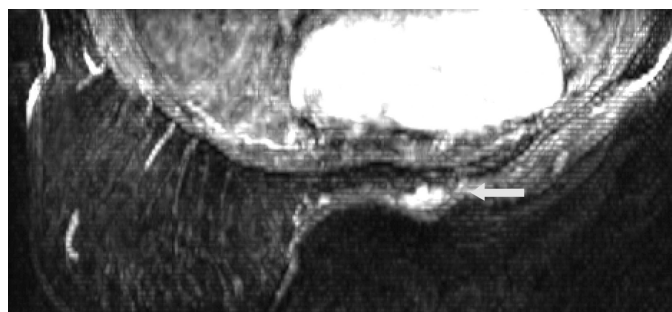


Fig. 1. Casistica personale. Paziente di 55 anni operata 4 anni prima di quadrantectomia destra per carcinoma cribriforme infiltrante G2 N-. Nei radiogrammi eseguiti nelle proiezioni C-C (a) ed obliqua a 45 gradi (b), a carico della mammella sinistra sono evidenziabili due opacità sfumate (freccie). Nel sospetto di multicentricità viene eseguita MRM. Le ricostruzioni MIP (*maximum intensity projection*) in sezione coronale (c), assiale (d) e sagittale (e) evidenziano la presenza di numerose lesioni confermate tutte istologicamente con diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante multicentrico G2, N+. L'esame mammoscintigrafico in proiezione laterale (f), eseguito circa 10' dopo l'iniezione di ^{99m}Tc -MIBI, evidenzia anch'esso la presenza di numerosi iperaccumuli (freccie) in corrispondenza delle lesioni di maggiori dimensioni confermando la "vitalità" delle lesioni stesse e sottolineando il limite intrinseco della mammoscintigrafia tradizionale che non consente il rilievo delle lesioni sub-centimetriche in relazione alla sua limitata risoluzione spaziale.



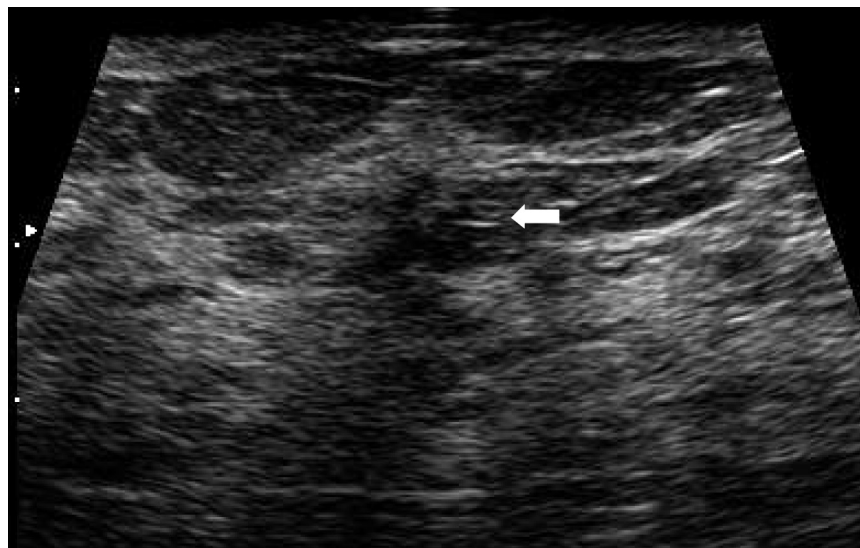
(a)



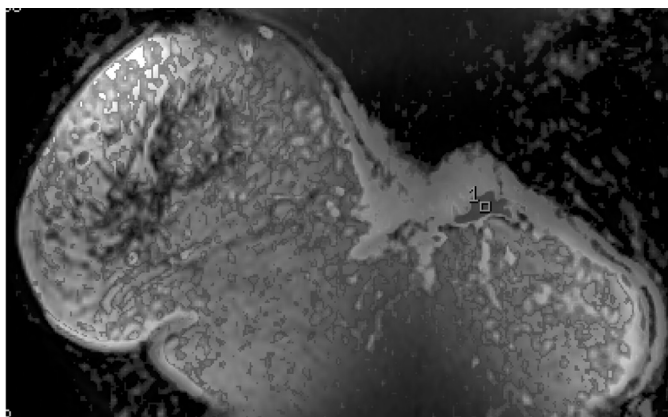
(b)



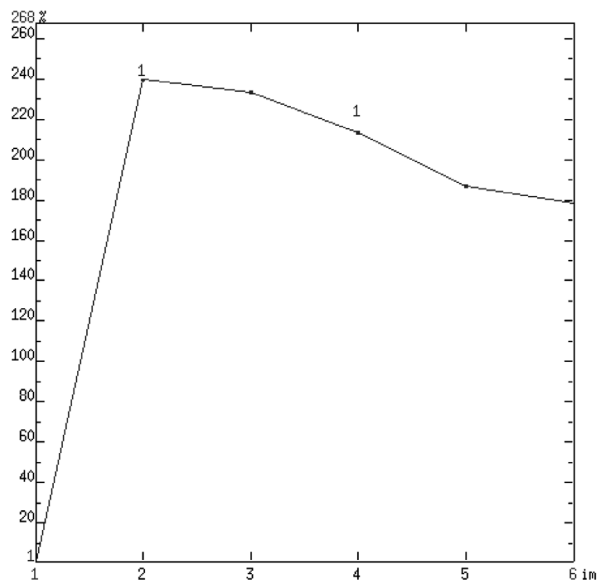
(c)



(d)

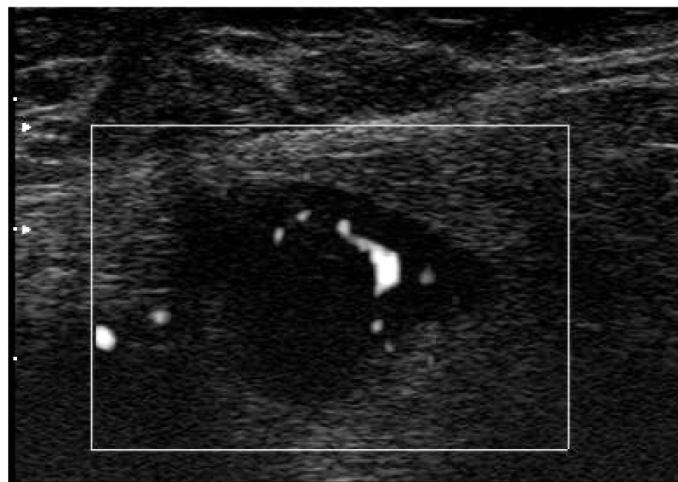
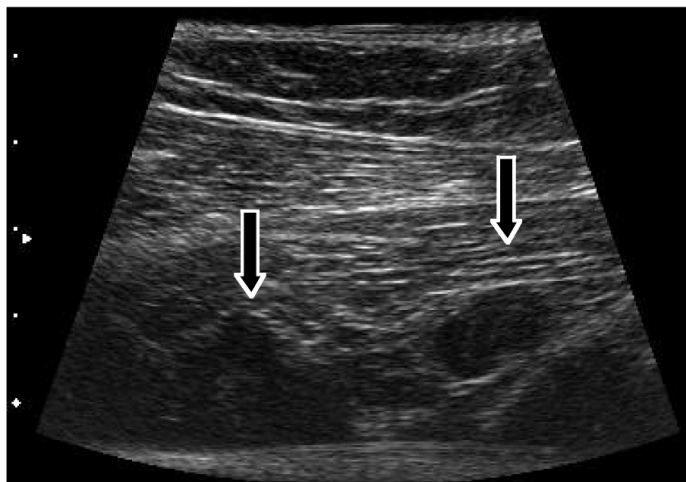


(e)

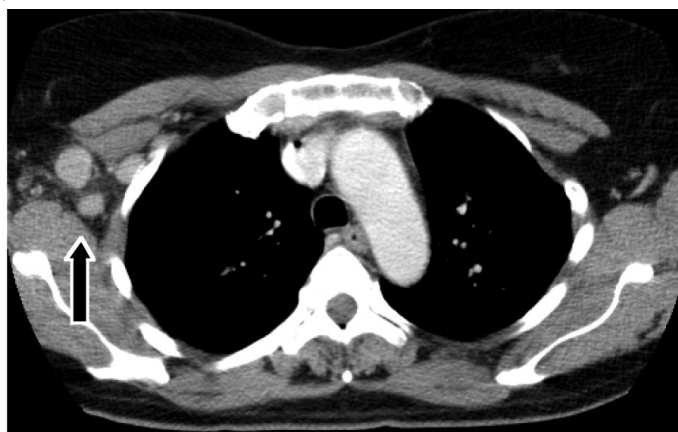
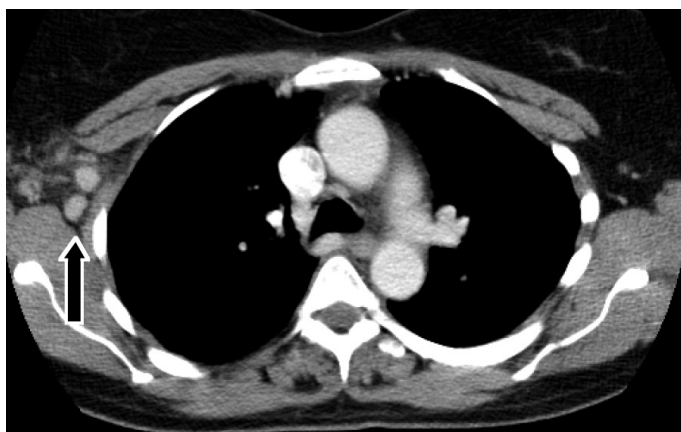


(f)

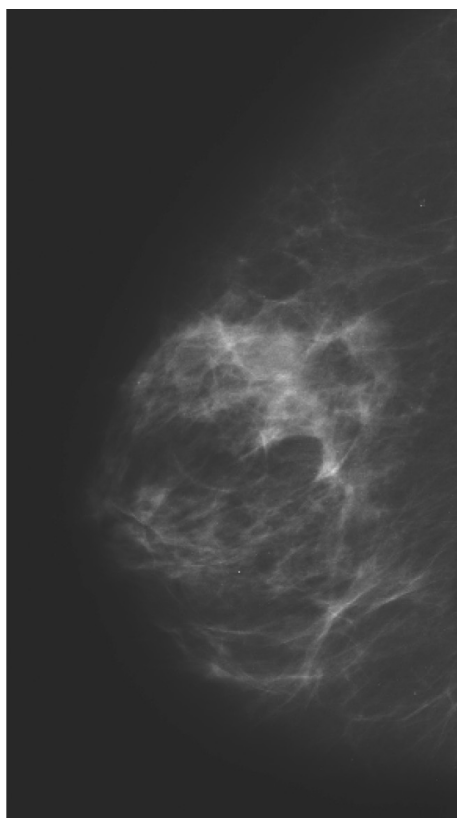
Fig. 2. Casistica personale. Paziente di 54 anni, mastectomizzata 3 anni prima a sinistra per un carcinoma lobulare infiltrante, giunta alla nostra osservazione per una nodularità palpabile in corrispondenza del margine infero-interno della cicatrice chirurgica. L'esame RM evidenzia nelle immagini coronale (a), assiale (b) e sagittale (c) la presenza di un'area di *enhancement* con segnale iperintenso delle dimensioni massime di circa 1 cm (freccia). Tale reperto, all'esame ecografico mirato (d), risulta male dissociabile dagli artefatti generati dalla cicatrice chirurgica (freccia). Nella sede dell'*enhancement* viene posizionata una ROI (*region of interest*) di 9 pixel (e) a cui corrisponde una curva intensità segnale/tempo suggestiva per malignità (f).



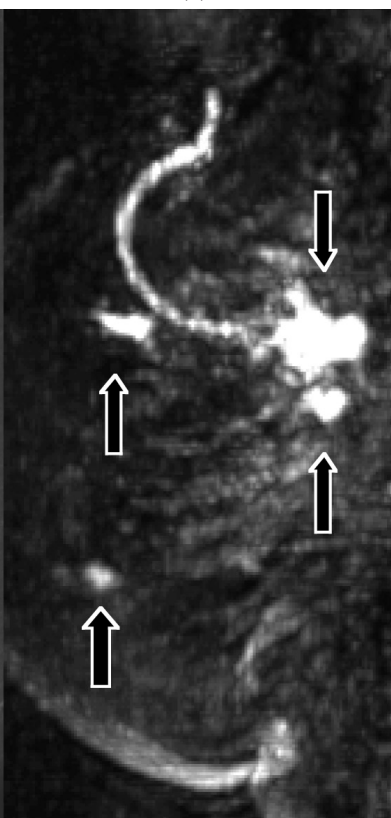
(a)



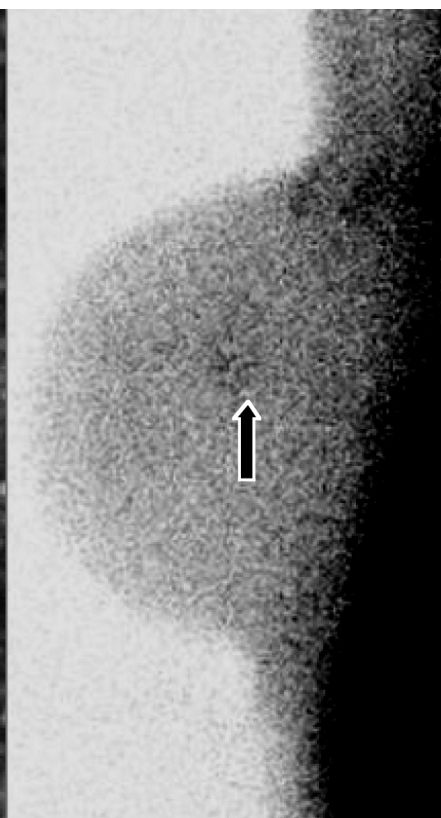
(b)



(c)



(d)



(e)

(segue)

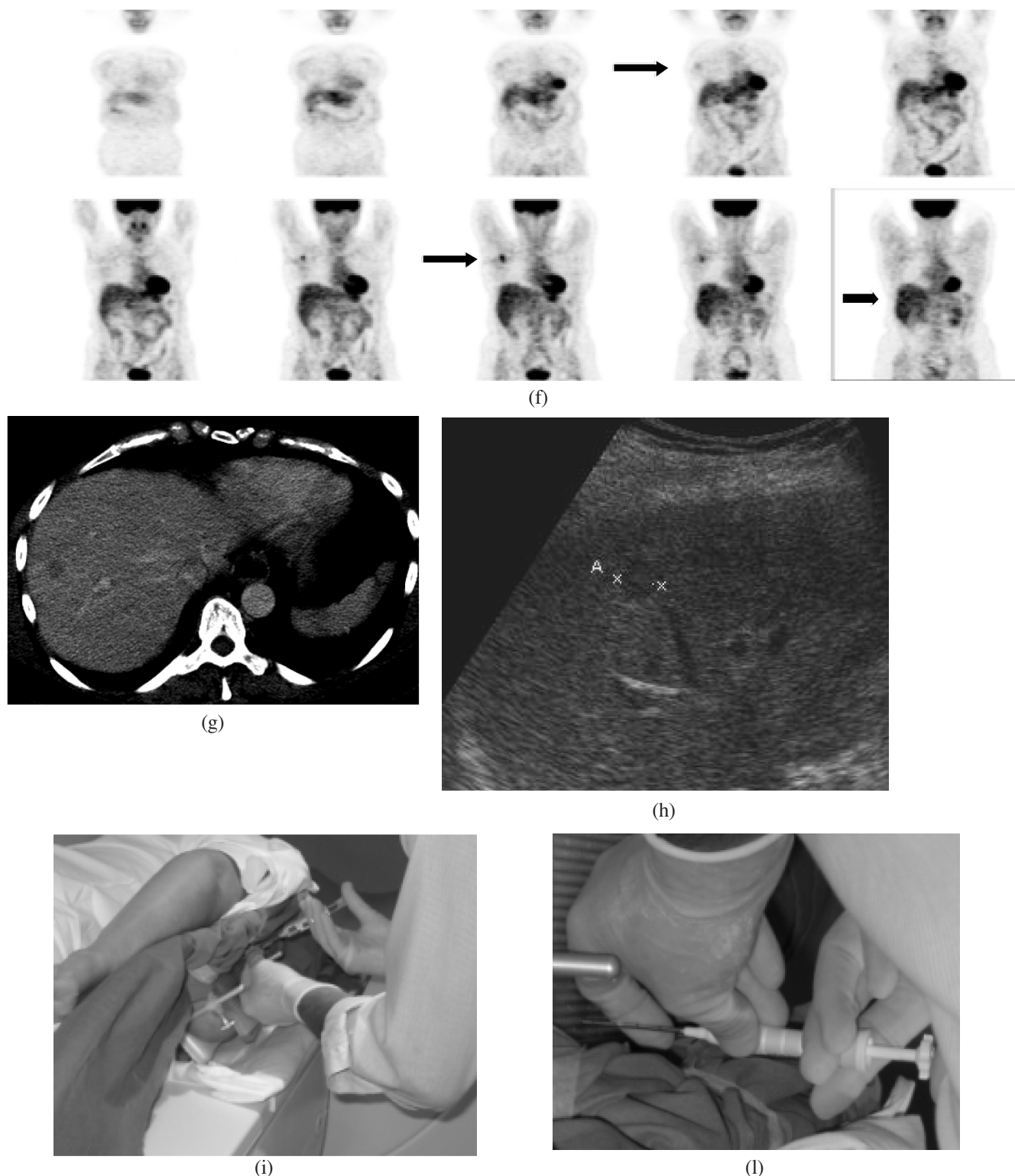
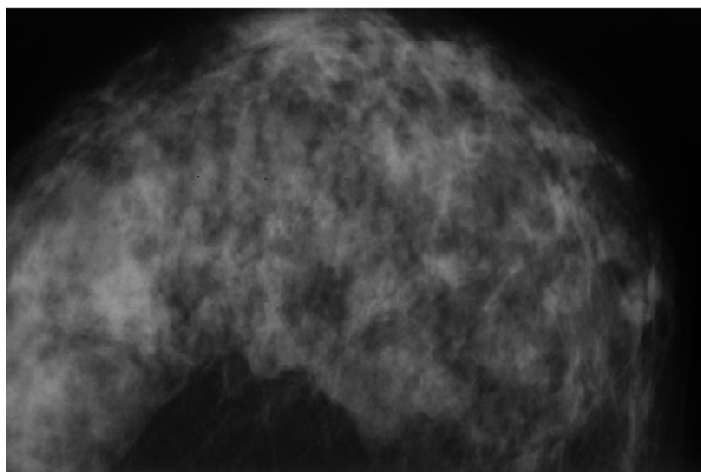
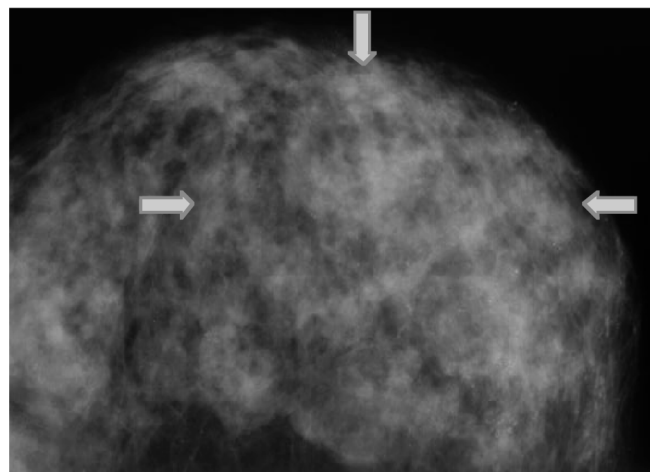


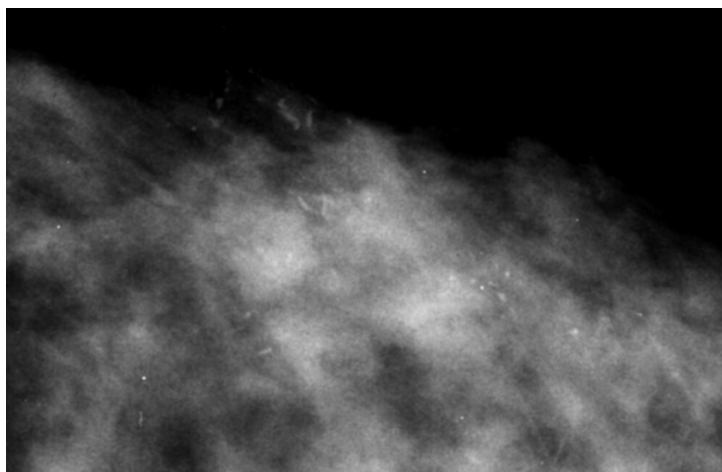
Fig. 3. Casistica personale. Paziente di 54 anni. Recente asportazione di linfonodo ascellare destro con la seguente diagnosi istologica: “Metastasi linfonodale e perilinfonodale di carcinoma scarsamente differenziato. Se ne consideri la possibile origine mammaria nonostante la negatività immunohistochimica per i recettori di estrogeni e progesterone”. Non noduli palpabili a carico di entrambe le mammelle. (a) Ecografia ascellare destra con esame Doppler dimostra la presenza di linfonodi patologici (freccie). (b) Sezione TC con visualizzazione dei linfonodi ascellari (freccie). Ecografia mammaria negativa. (c) Mammografia negativa. (d) La ricostruzione tridimensionale RM (sezione MIP sagittale) evidenzia quattro aree di *enhancement* a morfologia irregolare, la maggiore del diametro massimo di 18 mm. (e) L’esame mammoscintigrafico conferma la presenza di un’area di captazione del ^{99m}Tc MIBI nella sede della lesione principale. (f) L’esame PET conferma la captazione del ^{18}F FDG a livello dei linfonodi ascellari e della mammella destra ed evidenzia un’ulteriore iperaccumulo a livello epatico (freccie). La lesione replicativa epatica viene poi confermata alle successive indagini TC (g) ed ecografica (h). La lesione mammaria, non visibile alle metodiche di imaging tradizionale, viene caratterizzata mediante “tru-cut” eseguito sotto guida RM (i) e localizzata (l) mediante il rilascio di reperi visibili sia in mammografia che in ecografia. Esame istologico: carcinoma duttale microinvasivo in molto più esteso DCIS alto grado nucleare di tipo comedo con associata carcinosi intravasale



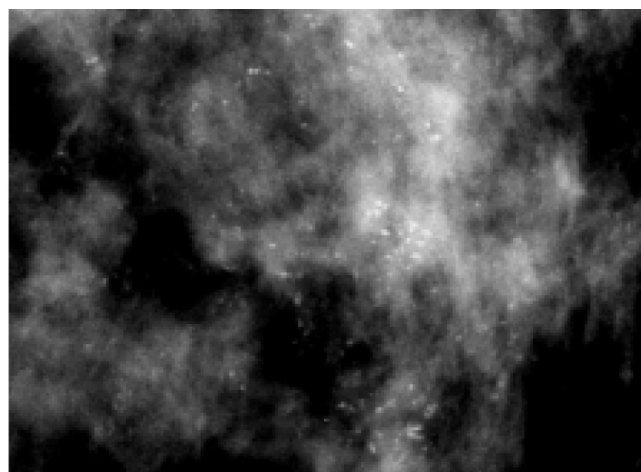
(a) C-C sn (febbraio '99)



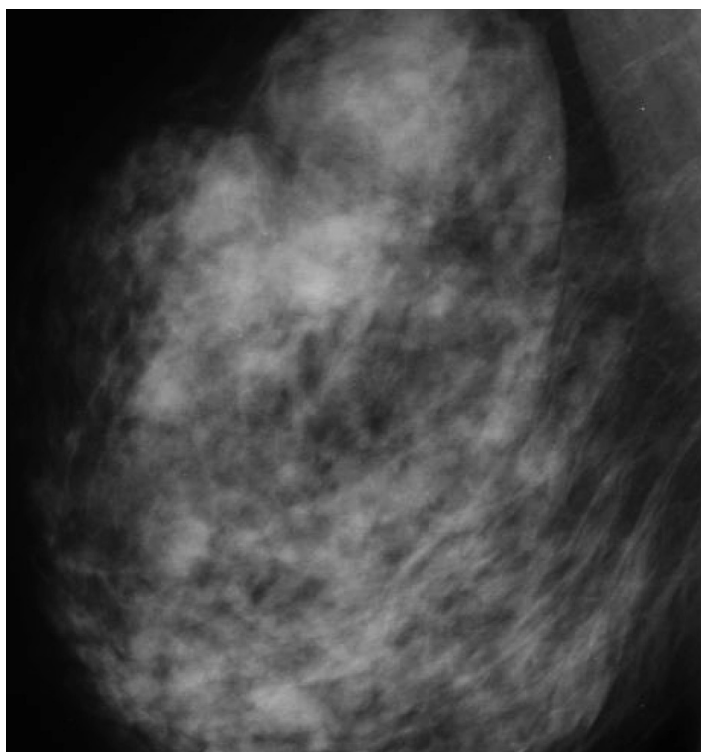
C-C sn (febbraio '01)



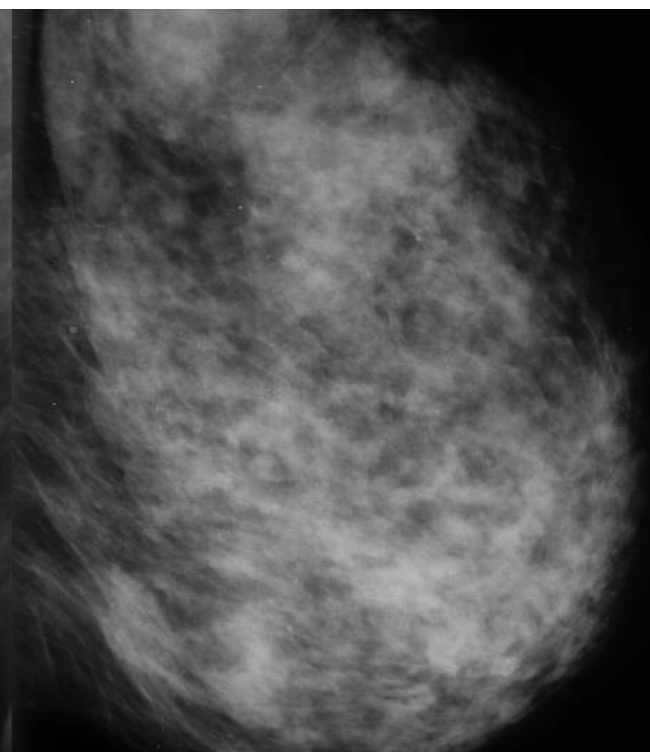
(b) C-C sn (febbraio '01) (2X)



C-C sn (febbraio '01) (2X)

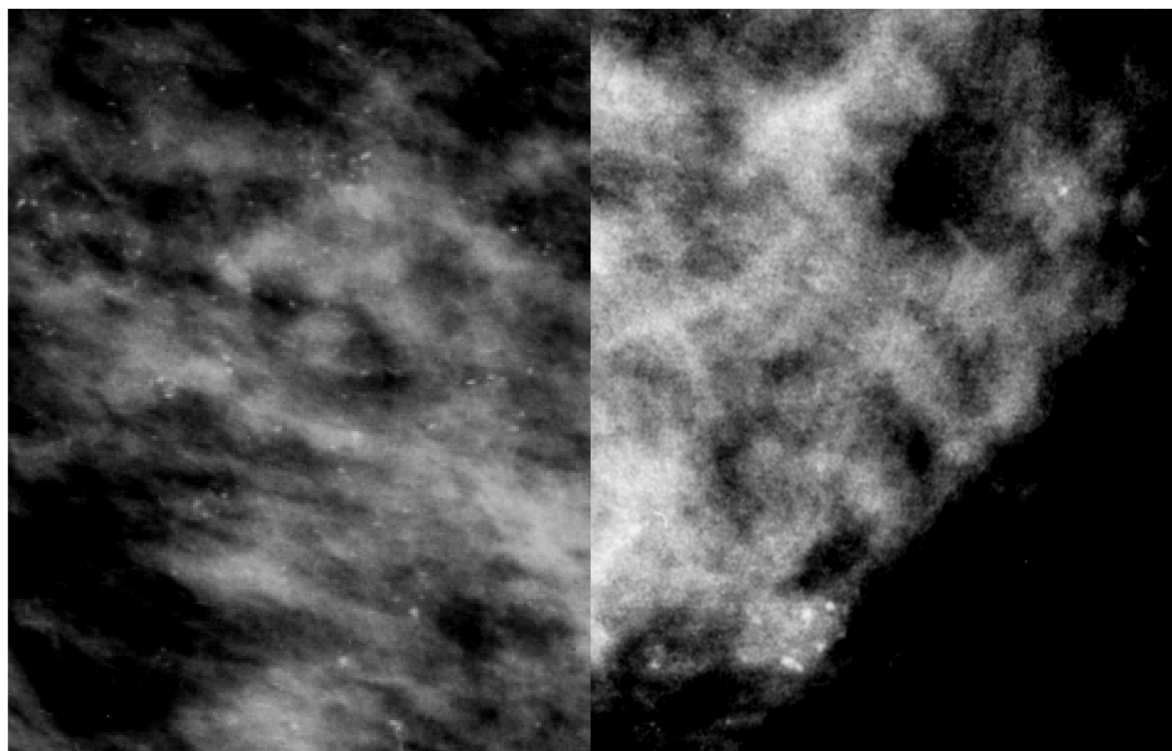


(c) 45° sn (febbraio '99)



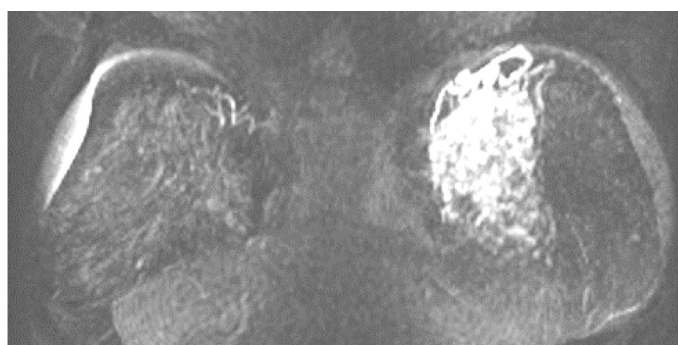
45° sn (febbraio '01)

(segue)

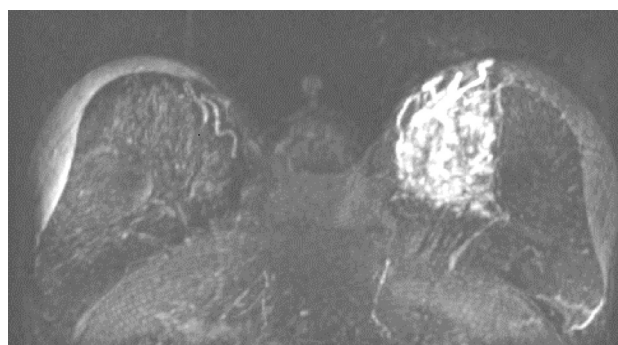


(d) 45° sn (febbraio '01) (2X)

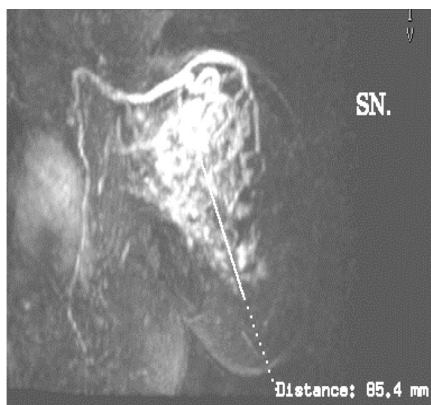
45° sn (febbraio '01) (2X)



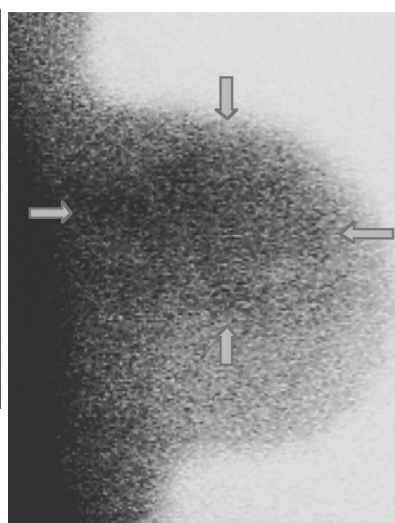
(e)



(f)

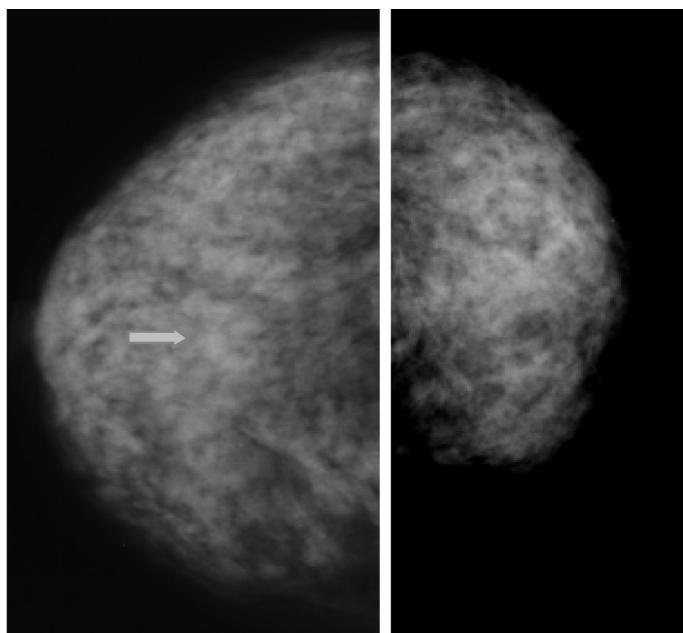


(g)

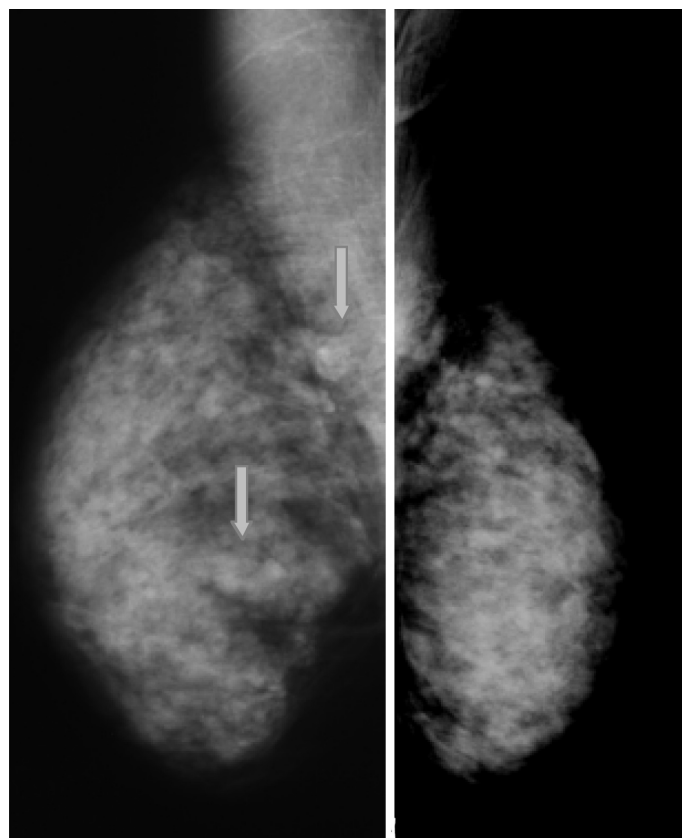


(h)

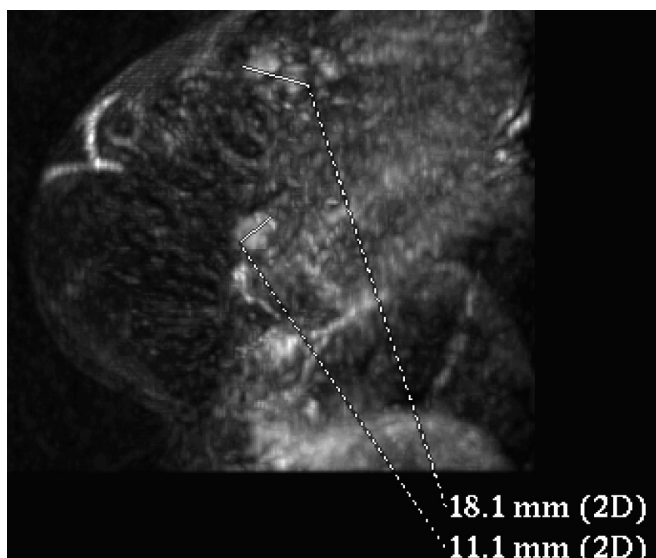
Fig. 4. Casistica personale. Paziente di 68 anni asintomatica. La mammografia di screening, in proiezione C-C (a) ed obliqua 45° (c), evidenzia a carico dei quadranti interni di sinistra (freccie) la comparsa dopo 2 anni di numerose microcalcificazioni pleiomorfe con caratteri radio-morfologici sospetti, meglio apprezzabili negli ingrandimenti radiografici diretti in C-C (b) ed a 45° (d). La ricostruzione tridimensionale RM, con sezioni MIP coronale (e), assiale (f) e sagittale (g) evidenzia numerose aree di *enhancement* a morfologia tubulare in parte confluenti, nella sede delle microcalcificazioni identificate all'esame mammografico, con i caratteri semeiologici tipici del carcinoma intraduttale e conseguente dimostrazione del letto neoangiogenetico tumorale che risulta essere esteso oltre 8 cm. L'esame mammoscintigrafico in proiezione laterale (h) dimostra un caratteristico iperaccumulo del radiocomposto (^{99m}Tc -MIBI) esteso a tutti i quadranti interni (freccie). Diagnosi istologica: carcinoma infiltrante lobulare alveolare e duttale moderatamente differenziato G2, in più esteso carcinoma intraduttale di tipo comedo e papillare, alto grado nucleare, scarsamente differenziato, N-.



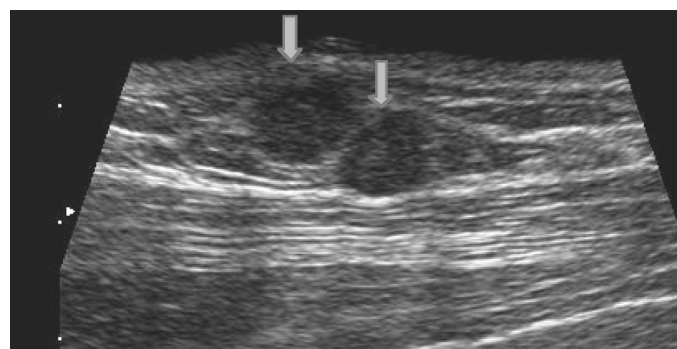
(a)



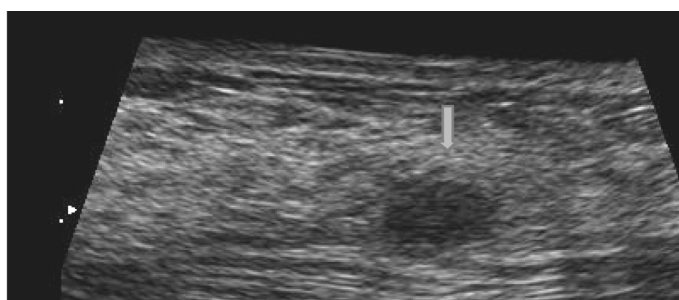
(b)



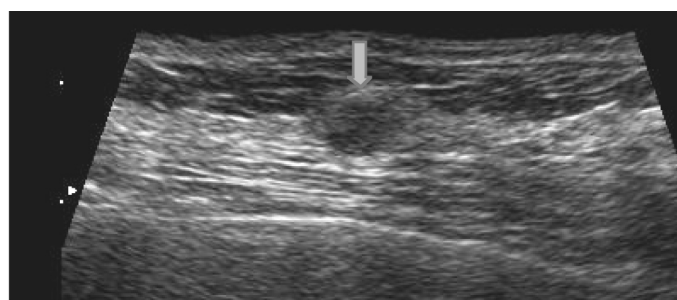
(c)



(d)

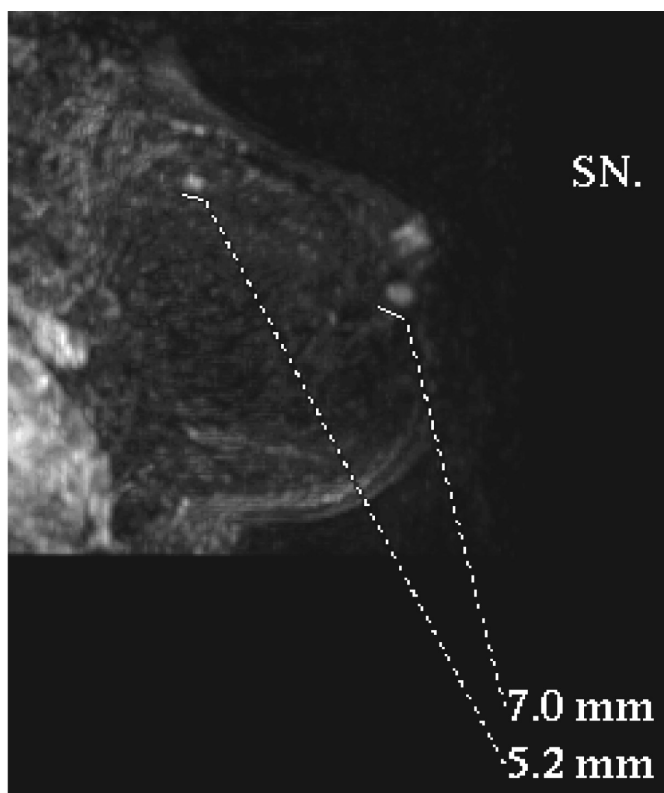


(e)

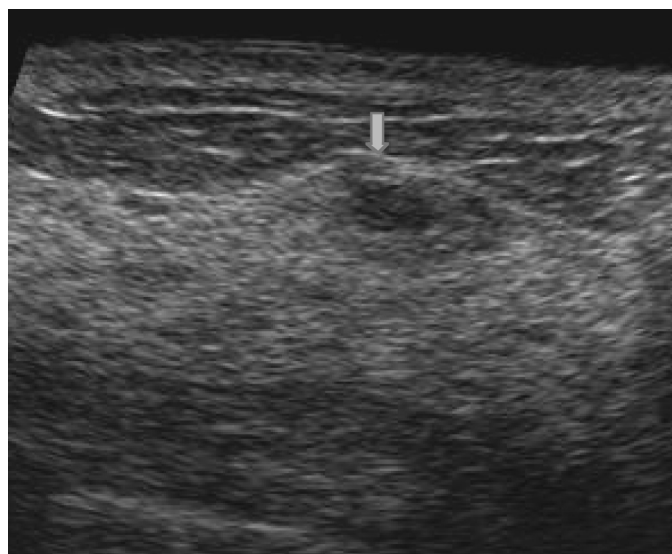


(f)

(segue)



(g)



(h)

Fig. 5. Casistica personale. Paziente di 39 anni. QUART sn all'età di 37 anni (carcinoma duttale infiltrante G2 N+). Familiarità per carcinoma mammario (4 familiari di 1° grado con Ca mammario), portatrice di mutazione BRCA1. Reclutata nello studio dell'ISS (screening donne ad alto rischio genetico). Riscontro mammo-ecografico alla mammella destra di due lesioni caratterizzate mediante FNAC eco-guidato con diagnosi: C5 (carcinoma). La mammografia, in proiezione C-C (a) ed obliqua 45° (b), evidenzia, a carico del passaggio dei quadranti superiori di destra ed in sede centrale profonda omolaterale (freccie), la presenza di due opacità mal definibili ed in parte mascherate dalle strutture fibro-ghiandolari distrettuali. La ricostruzione tridimensionale RM della mammella destra (c) (sezione MIP sagittale), evidenzia la presenza di due aree di *enhancement* nella sede dei reperti rilevati a carico della mammella destra. L'esame ecografico (d, e), oltre ai due reperti confermati dalla RM, evidenzia un terzo reperto (f), localizzato al quadrante supero-esterno dello stesso lato, non apprezzabile né alla mammografia né alla RM, delle dimensioni di 6 mm. A carico della mammella sinistra operata, la ricostruzione tridimensionale RM (g) (sezione MIP sagittale), evidenzia la presenza di altre due aree di *enhancement*, una a ore 12 e l'altra in sede para-areolare inferiore; di queste, soltanto la prima è stato possibile individuare alla ecografia dopo "second-look" (h). Tutte le lesioni corrispondevano istologicamente ad un carcinoma lobulare infiltrante.

maco è infatti maggiore nelle cellule metabolicamente attive della neoplasia, a maggiore concentrazione di mitocondri¹¹. Le indicazioni di questo esame sono sostanzialmente le stesse della RM dinamica ed anche l'accuratezza diagnostica risulta analoga.

Anche la PET, che trova una precisa allocazione clinica nella stadiazione a distanza e nel follow-up, viene oggi testata nella stadiazione loco-regionale ma i risultati, pur promettenti, sono da validare su casistiche più numerose di quelle attualmente disponibili^{12, 13}.

Tali metodiche non si pongono in alternativa a quelle preesistenti, il cui ruolo è codificato, ma possono costituire un importante completamento diagnostico.

Il principio su cui si basano la MRM e la SM per la individuazione di una neoplasia è evidentemente diverso, come detto sopra, tuttavia in entrambi i casi si sfrutta un aumento relativo di vascolarizzazione, che potrebbe spiegare l'analogia dei reperti ed è comunque alla base della possibilità di individuazione di lesioni anche non palpabili. Il confronto tra le due metodiche necessita comunque di un più ampio campione numerico per poter stabilire una più precisa differenza di accuratezza. Allo stato attuale possiamo solo confermare l'elevata sensibilità della MRM, come ri-

sulta dalla letteratura più recente, mentre possiamo ipotizzare un utile contributo della SM nel migliorare la specificità della MRM, che sappiamo essere ancora troppo variabile, soprattutto alla luce dei nuovi scintimammografi dedicati che consentono di ottenere una risoluzione spaziale teorica di circa 2 mm. La RM mammaria si inserisce quindi a pieno titolo nell'imaging senologico integrato con un importante ruolo complementare. Le dimensioni di questo ruolo sono oggi quantitativamente limitate, soprattutto se confrontate con la mammografia di screening (organizzato o spontaneo), ma sono destinate a crescere. Molto potrebbe dipendere dall'evoluzione tecnologica, in particolare dalla disponibilità o meno di apparecchiature RM dedicate alla senologia la cui messa a punto, allo stato attuale, incontra un limite per così dire "fisico" nella necessità di coniugare costi ridotti (ad es. piccoli magneti permanenti) e prestazioni hi-tech¹⁴.

Non è un caso se la MRM viene oggi sperimentata nello screening in donne ad alto rischio genetico (BRCA 1, BRCA 2) per tumore della mammella¹⁵. Programmi di ricerca in questo senso sono attivi o in corso di attivazione in Gran Bretagna, Olanda, Svezia, Francia, Canada, USA ed ultimamente anche in Italia (Programma di Screening - Istituto Superiore di Sanità).

Non stupisce quindi che, in un tale scenario, la MRM abbia incontrato un crescente favore in ambito senologico quale tecnica complementare (dopo mammografia ed ecografia), in grado di fornire importanti informazioni additive in modo non invasivo (se consideriamo non invasiva la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico) (fig. 5).

Assodato il ruolo della MRM in senologia, soprattutto nella valutazione della patologia maligna, grazie alla sua elevata sensibilità, rimane da affrontare il problema della specificità.

La strada imboccata dalla ricerca per ottimizzare il protocollo di RM dinamica prevede l'introduzione di nuove sequenze per migliorare la risoluzione temporale, mantenendo un'elevata risoluzione spaziale, con l'utilizzo di alti campi e gradienti potenti, rapidi e ripidi, che consentano uno studio più proficuo della distribuzione bicompartimentale degli attuali mezzi di contrasto, espressiva del processo angiogenetico, per poter passare dall'analisi della cosiddetta "tecnica del primo minuto" a quella dei "primi secondi"^{78,9}.

Parallelamente agli studi orientati alla realizzazione di nuove sequenze veloci, risultano altrettanto promettenti le ricerche dell'industria farmaceutica sui nuovi mezzi di contrasto a distribuzione monocompartimentale ("blood pool") che consentirebbero l'utilizzo di magneti meno performanti dal momento che non sarebbe in tal caso più necessario ricorrere a sequenze veloci per cogliere la fase intra-vascolare pura prima che il mezzo di contrasto diffonda nell'interstizio, aprendo così la strada ad impianti RM a minor costo, dedicati alla senologia.

Per ciò che riguarda la SM, infine, nuove prospettive si affacciano con l'introduzione di macchine dedicate (cosiddetti scintimammografi) come ad esempio quella a cristalli CZT (Cadmio Zinco Tellurio) attualmente in studio presso il nostro Dipartimento.

Conclusioni

L'elevata sensibilità delle più recenti metodiche di imaging (MRM e SM) ed il migliore bilancio spaziale di lesione che soprattutto la MRM è in grado di realizzare nei confronti dell'*imaging* tradizionale mammo-ecografico, fanno sì che queste possano entrare a pieno titolo nell'*imaging* senologico integrato con un importante ruolo complementare. L'efficacia di questo ruolo è tuttavia fortemente condizionata dalla presenza di un Centro di Senologia, vale a dire di un'Unità funzionale di Senologia diagnostica, all'interno della quale sia presente un radiologo-senologo in grado di gestire e coordinare le varie attività necessarie al raggiungimento della diagnosi.

L'associazione delle informazioni clinico-anamnestiche ai reperti dell'*imaging* convenzionale ed i risultati dello studio RM, eventualmente integrati dalla SM, consentono infatti il raggiungi-

mento di una maggiore accuratezza nella diagnosi ed è in tale ambito che il ruolo di queste recenti metodiche di *imaging* deve essere inserito.

L'esperienza maturata presso il nostro Centro di Diagnostica Senologica, confortata dai risultati di altri centri di fama internazionale come quello diretto da Daniel B. Kopans (Breast Imaging Services – Massachusetts General Hospital), ha consentito di evidenziare numerose situazioni in cui l'*imaging* integrato trova la sua massima efficacia facendo sempre più ricorso a metodiche che possono anche non essere disponibili all'interno del Centro stesso, ma direttamente fruibili nel contesto del Dipartimento di Diagnostica per immagini di cui il Centro fa parte realizzando così, in un contesto di collaborazione intradipartimentale, la massima efficacia diagnostica non solo per la stadiazione loco-regionale ma anche per quella sistemica.

Bibliografia

1. Tåbar L, Fagerberg G, Chen HH, *et al.* Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two Country Trial. *Cancer* 1995; 75: 2507-17.
2. Kopans D. Breast Imaging (Chapter 24, p. 761), Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
3. Brenner RJ. Medicolegal aspects of screening mammography. *AJR* 1989; 153: 53-6.
4. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology* 2003; 229: 261-8.
5. Kaiser WA. MR mammography (MRM). Berlin: Springer-Verlag, 1993.
6. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-4.
7. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, *et al.* Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24: 94-108.
8. Del Maschio A, Panizza P. MR state of the art. *Eur J Radiol* 1998; 27: 250-3.
9. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213: 881-8.
10. Heywang-Kobrunner SH, Beck R. Contrast-enhanced MRI of the breast (2nd ed). Berlin: Springer-Verlag, 1995.
11. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, *et al.* Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1121-9.
12. Bombardieri E, Crippa F. PET imaging in breast cancer. *J Nucl Med* 2001; 45 (3): 245-56.
13. Peralta L. Clear-PEM: a dedicated PET camera for improved breast cancer detection. ICRS10-RPS2004. Madeira, 12 May 2004.
14. Sardanelli F, Rescinito G, Giordano GD, *et al.* MR dynamic enhancement of breast lesions: high temporal resolution during the first minute versus eight-minute study. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 724-31.
15. Boetes C. The evaluation of women with familiar risk of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 3-7.

Mastectomy in the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast

La mastectomia nel trattamento del carcinoma duttale in situ della mammella

Giovanni D'Eredità, Gennaro Fabiano, Filippo Ferrarese, Tommaso Berardi
Department of General and Specialist Surgery, University of Bari, Bari, Italy

Summary

Aim. The incidence of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is 20-30% of all mammographically-detected breast cancers. The treatment of choice for DCIS is a matter of controversy and the present article attempts to specify the present rôle of mastectomy in this context. **Methods.** Studies from single institutions indicate that only 1-2% of patients treated by mastectomy will relapse, either locally or systemically. Although mastectomy therefore results in cure rates approaching 100%, it may constitute overtreatment for many patients with DCIS, particularly those with small, mammographically-detected lesions. **Results.** We consider that there are absolute and relative indications for mastectomy. Absolute indications are the following: women with two or more primary tumours in the breast or with diffuse malignant-appearing microcalcifications; persistent positive margins after adequate resections; the inability to undergo RT or previous therapeutic radiation to the breast or chest; pregnancy. Relative indications include: women for whom the risk/benefit ratio of breast conservation treatment must be carefully assessed and consideration given to mastectomy as an alternative treatment: patients with a small breast in whom an adequate resection would result in a significant cosmetic alteration, unacceptable to the patient. **Conclusion.** Management of individual patients should be based on each patient's unique clinical circumstances. Some DCIS lesions extend well beyond their mammographic signs and may be extremely difficult to excise completely; moreover in patients whose lesions are too large to yield clear margins and an acceptable cosmetic result, mastectomy should be recommended, preferably with reconstruction. Eur. J. Oncol., 9 (3), 165-168, 2004

Key words: mastectomy, ductal carcinoma *in situ*, intraductal breast carcinoma, breast

Riassunto

Obiettivo. L'incidenza del carcinoma duttale *in situ* (DCIS) è attualmente il 20-30% di tutti i cancri della mammella scoperti mammograficamente. La scelta del trattamento ottimale per DCIS è controversa e lo scopo del presente studio è quello di definire il ruolo attuale della mastectomia. **Metodi.** Studi eseguiti in singole istituzioni riportano che solo l'1-2% delle pazienti trattate con mastectomia avrà una ripresa di malattia locale o sistemica. Sebbene la mastectomia raggiunga percentuali di cura vicine al 100%, essa può essere un trattamento eccessivo per molte pazienti con DCIS, in particolare per quelle con piccole lesioni scoperte alla mammografia. **Risultati.** Abbiamo suddiviso le indicazioni alla mastectomia in assolute e relative. Le indicazioni assolute sono le seguenti: donne con due o più focolai neoplastici primitivi o con microcalcificazioni diffuse di aspetto maligno; la persistenza di margini di resezione positivi dopo adeguata resezione; l'impossibilità ad eseguire la radioterapia o precedenti trattamenti radioterapici sulla mammella o torace; gravidanza. Le indicazioni relative sono le seguenti: donne in cui il rapporto rischio/beneficio di un intervento conservativo deve essere attentamente valutato considerando la mastectomia come trattamento alternativo; pazienti con un seno di piccole dimensioni in cui una adeguata resezione comporterebbe un risultato estetico inaccettabile per la paziente. **Conclusioni.** Il trattamento di ciascuna paziente deve essere personalizzato. Alcuni DCIS si estendono ben oltre il loro aspetto mammografico e quindi può essere molto difficile una exeresi realmente radicale; inoltre nelle pazienti con lesioni troppo estese per ottenere margini liberi da malattia e un buon risultato estetico, la mastectomia è l'intervento da raccomandare, preferibilmente con ricostruzione. Eur. J. Oncol., 9 (3), 165-168, 2004

Parole chiave: mastectomia, carcinoma duttale *in situ*, carcinoma intraduttale della mammella, mammella

Introduction

Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast is a proliferation of malignant epithelial cells confined within the basal membrane of the ducto-lobular system of the breast. The natural history of the disease remains unknown, because DCIS presents with a range of architectural forms, with differing growth rates, patterns, and cytological features¹. It is estimated that approximately one third of low grade lesions, if left untreated, develop into invasive cancer after 30 years².

The incidence of DCIS has increased from approximately 2% of breast cancers to 20-30% of all mammographically-detected tumours, due to the widespread use of screening mammography³. There were an estimated 211,300 new cases of breast cancer in the United States in 2003 and approximately 25-30% of all mammographically-detected breast cancer were DCIS⁴.

The treatment of choice for DCIS is a matter of controversy. There is a variety of treatments available, ranging from excision only, to excision plus radiation therapy (RT), to mastectomy with or without immediate reconstruction. The notion of DCIS as a single disease is not valid. DCIS is now understood to be a heterogeneous group of lesions with diverse malignant potential and it is unlikely that there will be a single treatment for this wide range of lesions¹. The present article attempts to specify the present rôle of mastectomy in the treatment of DCIS.

Methods

During the 1970s, DCIS was generally thought of as a single disease and mastectomy was considered the ideal treatment. Since DCIS was held to be a disease with a more favourable outcome when compared with infiltrating breast cancer, most surgeons treated patients with DCIS with a modified radical mastectomy rather than the Halsted radical mastectomy, which was the standard of care for patients with invasive breast carcinoma at that time.

Even as breast preservation began to be accepted in the 1980s for invasive breast cancer, the treatment for DCIS, albeit a comparatively early and more favourable lesion, continued to be mastectomy. The reason was that many patients with invasive breast cancer had been prospectively randomized into mastectomy versus breast preservation protocols in the 1970s, a time when there

were few cases of DCIS and no ongoing prospective randomized trials for patients with DCIS.

There had been no randomized trials comparing total mastectomy with breast conserving surgery (BCS) for DCIS, therefore total mastectomy was considered the "gold standard" against which any other treatment must be compared.

In one randomized study, US National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-06 compared BCS, with or without RT, with total mastectomy in women with invasive cancer. The study included 78 patients who had DCIS, of whom 51 were submitted to BCS (29 of these receiving adjuvant RT) and 27 had total mastectomy. After a median follow-up of 39 months, the local recurrence rate was 0% in the mastectomy group, 10.3% in the BCS plus RT group and 22.7% in the BCS alone group⁵.

Studies from single institutions indicate that 1-2% of patients treated by mastectomy will relapse, either locally or systemically (Table 1).

Because, by definition, DCIS lacks the ability to metastasize, systemic failure after mastectomy may be attributed to the presence of undiscovered foci of invasive carcinoma. Local failure could also be related to development of a new primary carcinoma in the breast tissue, remaining on the skin flaps after the mastectomy procedure, or to residual foci of DCIS remaining in the breast tissue after mastectomy¹⁷.

Although mastectomy gives better results for disease-free survival, it is not evident that mastectomy is more effective than BCS + RT in terms of overall survival. Thus, although mastectomy results in cure rates approaching 100%, it may be overtreatment for many patients with DCIS, particularly those with small, mammographically-detected lesions also in consideration of the fact that BCS combined with adjuvant RT for invasive cancer achieves similar survival rates to total mastectomy^{18,19}.

Results

In the Consensus Conference on the treatment of DCIS of the breast, which was held in Philadelphia, on April 22nd-25th, 1999, the panel recommended mastectomy for selected patients with DCIS²⁰. It was concluded that there are absolute and relative indications for this treatment:

Absolute indications are the following:

Table 1 - Results of treatment of DCIS with mastectomy or BCS +/- RT

Study	Year	Follow-up	Mastectomy		BCS		BCS+RT	
			N. pat.	% recur.	N. pat.	% recur.	N. pat.	% recur.
Farrow ⁶	1970	5-20 years	181	1.1				
Ashikari <i>et al</i> ⁷	1977	11 years	92	0				
Von Rueden <i>et al</i> ⁸	1984	Not stated	45	0				
Sunshine <i>et al</i> ⁹	1985	10 years	68	0				
Schuh <i>et al</i> ¹⁰	1986	5.5 years	51	1.9				
Kinne <i>et al</i> ¹¹	1989	11.5 years	101	0.9				
Amesson <i>et al</i> ¹²	1989	6.5 years	28	0	38	13.1		
Lagios <i>et al</i> ¹³	1990	Not stated	42	0				
Silverstein <i>et al</i> ¹⁴	1992	7 years	98	2	26	7.6	103	9.7
Boyages <i>et al</i> ¹⁵ (meta-analysis)	1999			1.4		22.5		8.9
Tunon-de-Lara <i>et al</i> ¹⁶	2001	7.19 years		2.6		14.5		7.5

- women with two or more primary tumours in the breast or with diffuse malignant-appearing microcalcifications;
- persistent positive margins after adequate resections;
- the inability to undergo RT because of other medical problems, e.g., collagen vascular disease (scleroderma, lupus erythematosus), previous therapeutic radiation to the breast or chest, pregnancy.

Relative indications are the following:

- women for whom the risk/benefit ratio of breast conservation treatment must be carefully assessed and consideration given to mastectomy as an alternative treatment;
- patients with a small breast in whom an adequate resection would result in a significant cosmetic alteration, unacceptable to the patient.

Discussion

Reconstruction should be offered to each patient who chooses mastectomy, preferably with immediate breast reconstruction (IBR) which is associated with a psychological benefit²¹, similar oncological outcome²², superior cosmetic result and cost savings, compared with delayed reconstruction. IBR after mastectomy for DCIS is also facilitated by the fact that such patients do not require post-mastectomy RT or chemotherapy, both of which represent concerns in patients undergoing IBR.

With respect to the technique of mastectomy, a skin-sparing approach, removing only the skin of the nipple-areola complex and biopsy scar, facilitates breast reconstruction and should not compromise local control. Skin-sparing mastectomy is not recommended since the patient does not undergo an immediate reconstruction, the wound closure resulting in too much redundant skin. Subcutaneous mastectomy does not allow complete removal of the glandular tissue behind the nipple-areola complex and a 15% recurrence in the nipple is reported²³.

The low morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLNB) has led to its consideration in patients with DCIS, based upon the observation of occasional axillary node metastases in these patients. SLNB in patients with mammographically-detected DCIS is not currently indicated. For patients who require mastectomy as an appropriate treatment for DCIS, the addition of SLNB to the mastectomy obviates the need for subsequent axillary dissection if an invasive carcinoma is found in the mastectomy specimen. Regarding the site of injection of the tracer for SLNB we have proposed a subareolar injection for this group of patients²⁴.

Conclusions

The goal of breast surgery today is to perform, whenever possible, surgery with breast conservation, but mastectomy was one of the acceptable treatment options for patients with DCIS, irrespective of their eligibility for breast conservation. This statement should not be misconstrued as an assertion that all, even most, patients with DCIS should not undergo mastectomy. On the contrary a minority of patients, probably less than 25%, with DCIS require mastectomy; but mastectomy could be performed if it were the patient's preference.

In conclusion, the authors recommend the method followed by Silverstein²⁵: “once the diagnosis is made and the patient thor-

oughly counselled, I perform a wide excision. I must achieve 10-mm margins in all directions. If I fail to achieve a 10-mm margin, I either reexcise, add radiation therapy, or convert the patient to a skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction”.

References

1. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Endocr-Relat Cancer* 2001; 8: 33-45.
2. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, *et al.* Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma *in situ* of the breast treated by biopsy. *Cancer* 1995; 76: 1197-200.
3. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, *et al.* Incidence of and treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *JAMA* 1996; 275: 913-8.
4. Jemal A, Murray T, Samuels A, *et al.* Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
5. Fisher ER, Sass R, Fisher B, *et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24.
6. Farrow JH. Current concepts in the detection and the treatment of the earliest of the early breast cancers. *Cancer* 1970; 25: 468-77.
7. Ashikari R, Huvos AG, Snyder RE. Prospective study of non-infiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 1977; 39: 435-9.
8. Von Rueden DG, Wilson RE. Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 105-11.
9. Sunshine JA, Mosely MS, Fletcher WS, *et al.* Breast carcinoma *in situ*. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. *Am J Surg* 1985; 150: 44-51.
10. Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, *et al.* Intraductal carcinoma. Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 1986; 121: 1303-7.
11. Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP. Breast carcinoma *in situ*. *Arch Surg* 1989; 124: 33-6.
12. Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, *et al.* Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer *in situ* of the breast. *Br J Surg* 1989; 76: 672-5.
13. Lagios MD. Duct carcinoma *in situ*. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 853-71.
14. Silverstein MJ, Cohlman BF, Gierson ED. Duct carcinoma *in situ*: 228 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 28: 630-4.
15. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma *in situ*. A meta-analysis. *Cancer* 1999; 85: 616-28.
16. Tunon-de-Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G, *et al.* Analysis of 676 cases of ductal carcinoma *in situ* of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment- the experience of one institute. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 531-6.
17. Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *EJSO* 2003; 29: 191-7.
18. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, *et al.* Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long term results. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22: 1085-9.
19. Fisher B, Bauer M, Mergolese R, *et al.* Five-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
20. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, *et al.* The Consensus Conference Committee. The Consensus Conference on the Treatment of *in Situ* Ductal Carcinoma of the Breast. *Cancer* 2000; 88: 946-54.
21. Al-Ghazar SK, Sully L, Fallowfield L, *et al.* The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 17-9.
22. Singletary SE. Skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 411-6.
23. Cheung KL, Blamey RW, Robertson JF, *et al.* Subcutaneous mastectomy

- for primary breast cancer and ductal carcinoma *in situ*. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 343-7.
24. D'Eredità G, Ferrarese F, Cecere V, *et al*. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ann Surg Oncol 2003; 10 (8): 942-7.
25. Silverstein MJ. Current controversies in ductal carcinoma in situ of the breast. Summary from the Lynn Sage Breast Cancer Symposium. J Am Coll Surg 2003; 197: 115-8.

First experimental evidence of peritoneal and pleural mesotheliomas induced by fluoro-edenite fibres present in Etnean volcanic material from Biancavilla (Sicily, Italy)^(a)

Prima dimostrazione sperimentale di mesoteliomi peritoneali e pleurici indotti da fibre fluoro-edenitiche presenti nel materiale vulcanico etneo di Biancavilla (Sicilia)^(a)

Morando Soffritti, Franco Minardi, Luciano Bua, Davide Degli Esposti, Fiorella Belpoggi
Cancer Research Centre, European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences, Bologna, Italy

Summary

A total of 17 cases of pleural mesothelioma were ascertained in the town of Biancavilla (Sicily, Italy), on the south-west slopes of the volcano Etna, from 1980 to 1997. Occupational exposure to asbestos was considered possible in only 2 of them, though it could not be excluded in 5 other cases: for the remaining 10 cases the hypothesis of environmental exposure was deemed reasonable. On the basis of this evaluation, a mineralogic study was started in the area of Biancavilla, where incohesive volcanic material has largely been used in the building industry and road paving since the 1960s-1970s. This study led to the identification of the new fluoro-edenite amphibole with prismatic, acicular and fibrous asbestiform morphologies. With a view to acquiring more detailed information on the possible causal relationship between exposure to this mineral and the onset of mesotheliomas, the mineral was tested, by a single intraperitoneal or intrapleural injection, on groups of 80 Sprague-Dawley rats (40 males and 40 females) (fibrous fluoro-edenite) and on a group of 30 rats (15 males and 15 females) (powdered prismatic fluoro-edenite), 8 weeks old at the start of the study, at a dose of 25 mg in 1 cc of water; 1 cc of water was administered by intraperitoneal injection to 80 rats (controls). One hundred and nine weeks after the treatment, a high incidence of peritoneal and, to a lesser extent, pleural mesotheliomas was observed in the animals treated with fibrous fluoro-edenite; this incidence is comparable to that obtained with various kinds of asbestos. Up to now no cases of mesothelioma have been observed in the group treated with prismatic fluoro-edenite, or in the control group. Eur. J. Oncol., 9 (3), 169-175, 2004

Key words: asbestiform amphiboles, fluoro-edenite, lava stone, carcinogenicity, mesothelioma, rat

Received/Pervenuto 30.4.2004 - Accepted/Accettato 8.6.2004
Address/Indirizzo: Dr. Morando Soffritti, Centro di Ricerca sul Cancro, Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Castello di Bentivoglio, 40010 Bentivoglio (BO), Italia
Tel. 0039/051/6640460 - Fax 0039/051/6640223 - E-mail: crcfr@tin.it

^(a) The study was fully supported by funds of the European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences

Riassunto

Nella città di Biancavilla (Sicilia), situata sul versante sud-occidentale dell'Etna, dal 1980 al 1997 sono stati accertati complessivamente 17 casi di mesotelioma pleurico. Un'esposizione professionale ad amianto è stata considerata possibile in 2 soli casi e non la si è potuta escludere in altri 5: per i restanti 10 casi si è ritenuta ragionevole l'ipotesi di un'esposizione ambientale. Sulla base di questa valutazione fu iniziato uno studio mineralogico nell'area di Biancavilla, località in cui materiale vulcanico incoerente è stato ampiamente utilizzato in edilizia e nella pavimentazione di strade a partire dagli anni 1960-1970. Questo studio ha portato all'identificazione del nuovo anfibolo con morfologia asbestiforme, prismatico, aciculare e fibroso: la fluoro-edenite. Al fine di acquisire più dettagliate informazioni sulla possibile relazione causale tra esposizione a questo materiale ed insorgenza di mesoteliomi, il minerale è stato studiato mediante una singola iniezione intraperitoneale o intrapleurica su gruppi di 80 ratti Sprague-Dawley (40 maschi e 40 femmine) (fluoro-edenite fibrosa) e su un gruppo di 30 ratti (15 maschi e 15 femmine) (fluoro-edenite prismatico polverizzata), di 8 settimane di età all'inizio dell'esperimento, alla dose di 25 mg in 1 cc di acqua; 1 cc di acqua è stato somministrato per via intraperitoneale a 80 ratti (controlli). Dopo 109 settimane dal trattamento è stata osservata un'alta incidenza di mesoteliomi peritoneali e in misura minore pleurici negli animali trattati con fluoro-edenite fibrosa; questa incidenza è simile a quella osservata con diversi tipi di amianto. Nessun caso di mesotelioma è stato finora osservato nel gruppo trattato con fluoro-edenite prismatico e nel gruppo di controllo. Eur. J. Oncol., 9 (3), 169-175, 2004

Parole chiave: anfiboli asbestiformi, fluoro-edenite, roccia lava, cancerogenicità, mesotelioma, ratto

Introduction

In the framework of a national survey on mortality from pleural mesothelioma in Italy, a cluster of cases was detected in Biancavilla (Sicily, Italy), a town of about 23,000 inhabitants situated on the south-western slope of the volcano Etna (fig. 1), where 4 cases of pleural mesothelioma were observed in the years 1980-1993^{1,2}. In the period 1988-92¹, the expected cases in Biancavilla, according to data based on the resident population in Sicily, were 0.9 (SMR 417; 95% CI 142-954).

After this preliminary finding, an epidemiological study was started, which led to identification of a total of 17 cases (10 males and 7 females) of pleural mesothelioma among the inhabitants of the town in the years 1980-1997². This study indicated that for 2 of these cases asbestos exposure was possible and in 5 more cases such exposure could not be completely excluded. The remaining 10 cases could not be explained by known exposure to asbestos and it was postulated that the source might be in the general environment³.

A careful mineralogical investigation was duly started in the area of Biancavilla, where incohesive volcanic materials have been widely used for the building industry and for road paving, particularly in the 1960s and 1970s.

The studies carried out detected prismatic, acicular and fibrous amphiboles in the quarry material⁴. The prismatic crystals were later identified as fluoro-edenite $[\text{NaCa}_2\text{Mg}_5\text{Si}_7\text{AlO}_{22}(\text{OH},\text{F})_2]$, a new end-member of the calcium amphibole group, whose mineralogical and crystal-chemical data were reported on by Gianfagna and Oberti⁵. The fluoro-edenite of Biancavilla is a calcium amphibole with a high fluorine content (4% by weight), of transpar-

ent and intense yellow colour. Recently Gianfagna *et al.*⁶ reported mineralogical data (based on optical, chemical and X ray investigations) obtained from asbestiform amphiboles from Biancavilla and showed them to be closely related to the associated prismatic and acicular fluoro-edenite. These fibres, which are 0.5-1 μm in thickness and more than 10 μm in length, are intimately mixed with microcrystals of feldspar, pyroxene, and Fe-Ti oxides.

The Ramazzini Foundation (RF) cancer research programme, aimed at identifying carcinogenic agents of industrial and environmental origin, began a large, integrated project of long-term bioassays on fibrous materials at the end of 1970s.

Among the materials studied, there are many types of asbestos of different origin, various types of natural (sedimentary and hydrothermal) zeolites including erionite, several synthetic zeolites, and other organic, natural and man-made solid compounds, such as silica, alumina, talc, kaolin, man-made mineral fibres, propylene fibres, etc. The aim of the project is not only to verify the carcinogenicity of the compounds, but also to provide information regarding their relative carcinogenic potency. For this purpose all the compounds are tested under the same experimental conditions.

In order to acquire more detailed information on the relationship between exposure to fluoro-edenite compounds present in the area of Biancavilla and the onset of mesothelioma, an experimental study was started in our laboratory in 2002. The experimental plan and the preliminary results, 109 weeks after the start of the experiment, are presented in this report.

Materials and methods

Two samples of fluoro-edenite, fibrous and prismatic (powdered), were supplied by Dr. Gianfagna (Department of Earth Sciences, "La Sapienza" University, Rome).

Male and female Sprague-Dawley rats from the colony of the Cancer Research Centre (CRC) of the RF were used. These rats have been experimentally used in the Bentivoglio (BT) laboratory for the last 30 years. Data are available on more than 15,000 historical controls, kept under observation for their life span and submitted to systematic necropsy and standardised histopathological examination. Data are therefore available on the expected incidence of the different types of tumours and their fluctuations in control animals. Mesotheliomas are extremely rare (about 1‰) among the untreated rats of this colony.

After weaning, at 4-5 weeks of age, the experimental animals were identified by ear punch, randomised in order to have no more than one male and one female of each litter in the same group, and housed 5 per cage. The animals were 8 weeks old at the start of the experiment.

The fibrous fluoro-edenite was administered to groups of 80 rats (40 males and 40 females) by intraperitoneal or intrapleural injection, *una tantum*, at the dose of 25 mg suspended in 1 cc of water. The powdered prismatic fluoro-edenite was administered to 30 rats (15 males and 15 females) by intraperitoneal injection, *una tantum*, at the dose of 25 mg suspended in 1 cc of water. A group of 80 rats (40 males and 40 females), injected with water alone, serves as controls. The plan of the experiment is presented in the Table 1.

The animals were kept under observation until spontaneous death. In order to detect all gross lesions, they are clinically con-



Fig. 1. Location of the town of Biancavilla, south-west of the volcano Etna.

Table 1 - Long-term carcinogenicity bioassay on fibrous^(a) and powdered prismatic fluoro-edenite, administered *una tantum* to 8-week-old male (M) and female (F) Sprague-Dawley rats (Exp. BT 2117). Plan of the experiment.

Group	Material	Dose (mg/cc H ₂ O)	Route of administration	Animals	
				Sex	No.
I	Fibrous fluoro-edenite	25	Intraperitoneal injection	M	40
				F	40
				M+F	80
II	Fibrous fluoro-edenite	25	Intrapleural injection	M	40
				F	40
				M+F	80
III	Powdered prismatic fluoro-edenite	25	Intraperitoneal injection	M	15
				F	15
				M+F	30
IV	H ₂ O (control)	0	Intraperitoneal injection	M	40
				F	40
				M+F	80
Total					270

^(a) Material containing 25-30% fibrous fluoro-edenite, feldspars, haematite and pyroxenes (from Gianfagna *et al*⁶)

trolled every 2 weeks, and weighed every 4 weeks. All gross changes are registered. Animal status and behaviour are examined 3 times daily.

A systematic necropsy is performed on each animal. Histopathological examination is carried out on the tissue at the site of injection, and on the brain, thymus, lung, heart, liver, spleen, pancreas, kidneys, adrenal glands, stomach, uterus, gonads, subcutaneous, mediastinal and mesenteric lymph nodes, and any other organs with pathological changes. All organs and tissues are preserved in 70% ethyl alcohol. The specimens are trimmed following the standard procedures of the BT laboratory, and then processed as paraffin blocks; 3-5 µm sections of every specimen are obtained and routinely stained with haematoxylin-eosin.

Results

The preliminary results of the study are shown in Table 2.

After 109 weeks of observation following treatment, the 80 animals treated by intraperitoneal injection had all died. Among them, 66 cases of mesothelioma (37 in males and 29 in females) were observed, with an average latency time of 63.7 weeks (the first case was observed in a male rat 36 weeks after the injection).

In the same period, 70 of the 80 animals treated by intrapleural injection died. Among them, 10 cases of pleural mesothelioma (4 in males and 6 in females) were observed with an average latency time of 72.1 weeks (the first case was observed in a male rat 51 weeks after the injection).

Table 2 - Long-term carcinogenicity bioassay on fibrous and powdered prismatic fluoro-edenite administered *una tantum* to 8-week-old male (M) and female (F) Sprague-Dawley rats (Exp. BT 2117). Preliminary results 109 weeks after treatment.

Group	Material	Dose (mg/cc H ₂ O)	Route of administration	Animals			Mesotheliomas		
				Sex	No.	Deceased	No.	% ^(a)	Average latency (wks)
I	Fibrous fluoro-edenite	25	Intraperitoneal injection	M	40	40	37	92.5	61.6
				F	40	40	29	72.5	66.4
				M+F	80	80	66	82.5	63.7
II	Fibrous fluoro-edenite	25	Intrapleural injection	M	40	37	4	10.8	71.0
				F	40	33	6	18.2	72.8
				M+F	80	70	10	14.3	72.1
III	Powdered prismatic fluoro-edenite	25	Intraperitoneal injection	M	15	13	0	-	-
				F	15	13	0	-	-
				M+F	30	26	0	-	-
IV	H ₂ O (control)	0	Intraperitoneal injection	M	40	33	0	-	-
				F	40	32	0	-	-
				M+F	80	65	0	-	-

^(a) Percentage referring to deceased animals

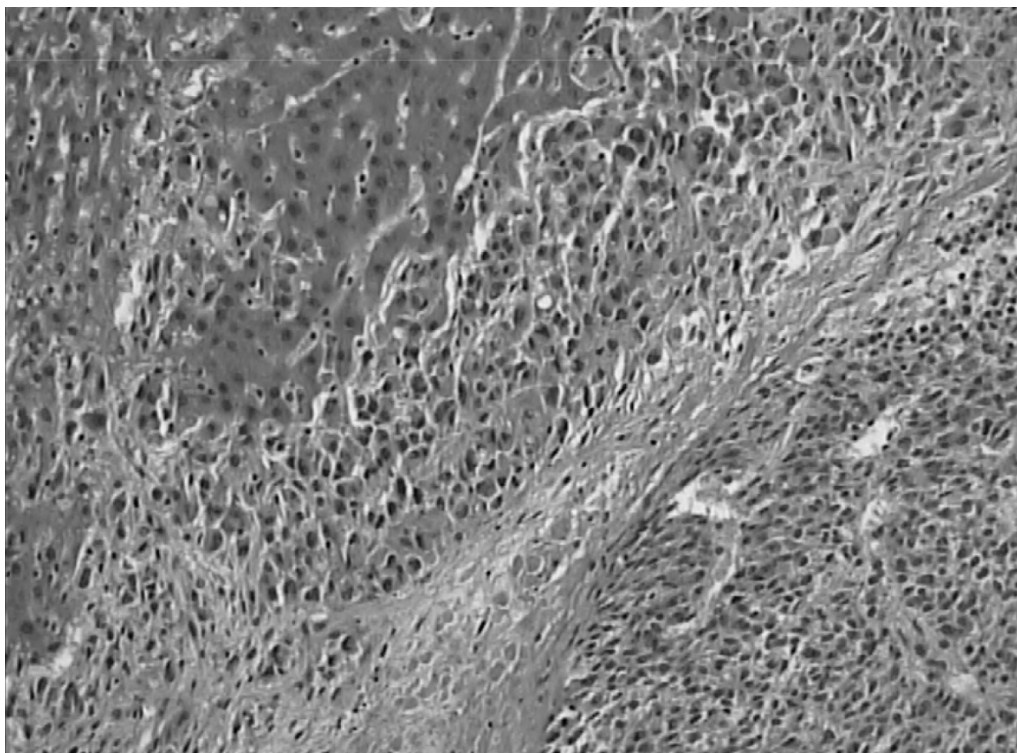


Fig. 2. Peritoneal mesothelioma with mixed pattern (epithelial solid and spindle cell). H.E. x200

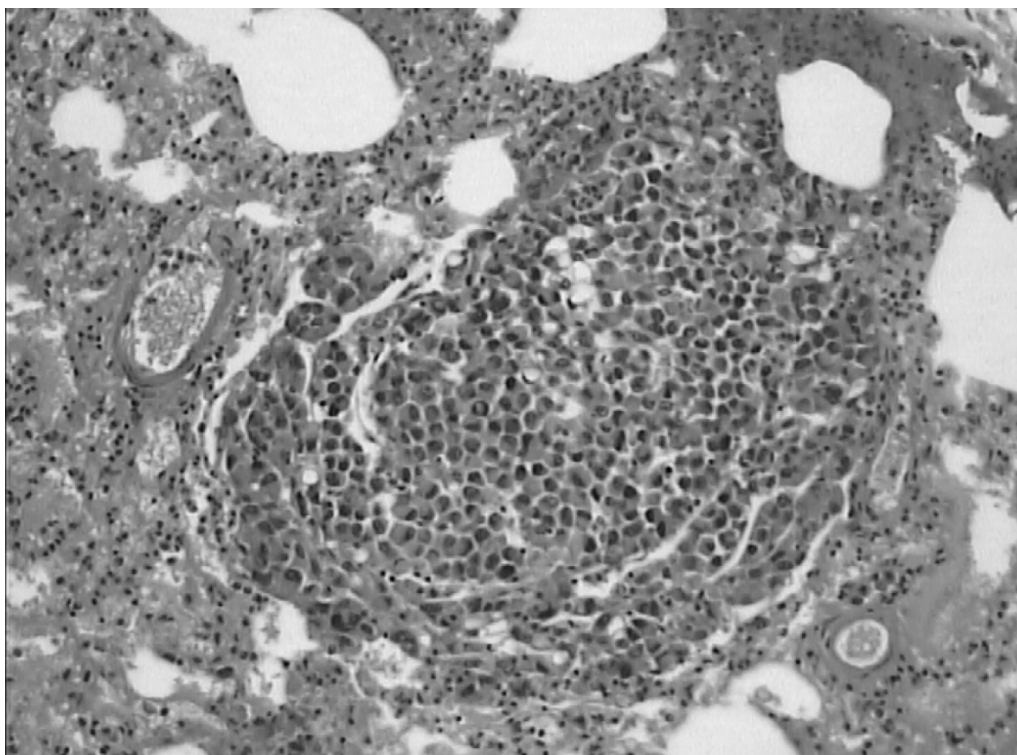


Fig. 3. Same case as fig. 2. Metastasis in the lung. H.E. x200

No cases of mesothelioma were observed among the 26 rats treated with powdered prismatic fluoro-edenite or among the 65 control animals that have so far died.

The peritoneal tumours usually involve the whole abdominal cavity, with whitish and yellowish tissue on the surface of all the organs. A serosal effusion is present in almost all cases.

The pleural tumours involve the visceral and/or parietal pleura. In 8 of the 10 mesothelioma cases the diaphragm is largely involved, with subsequent extension of the tumour into the peritoneal cavity.

Microscopically, the mesotheliomas are polymorphic, with a predominance of epithelial-solid and spindle cell patterns (figs. 2-

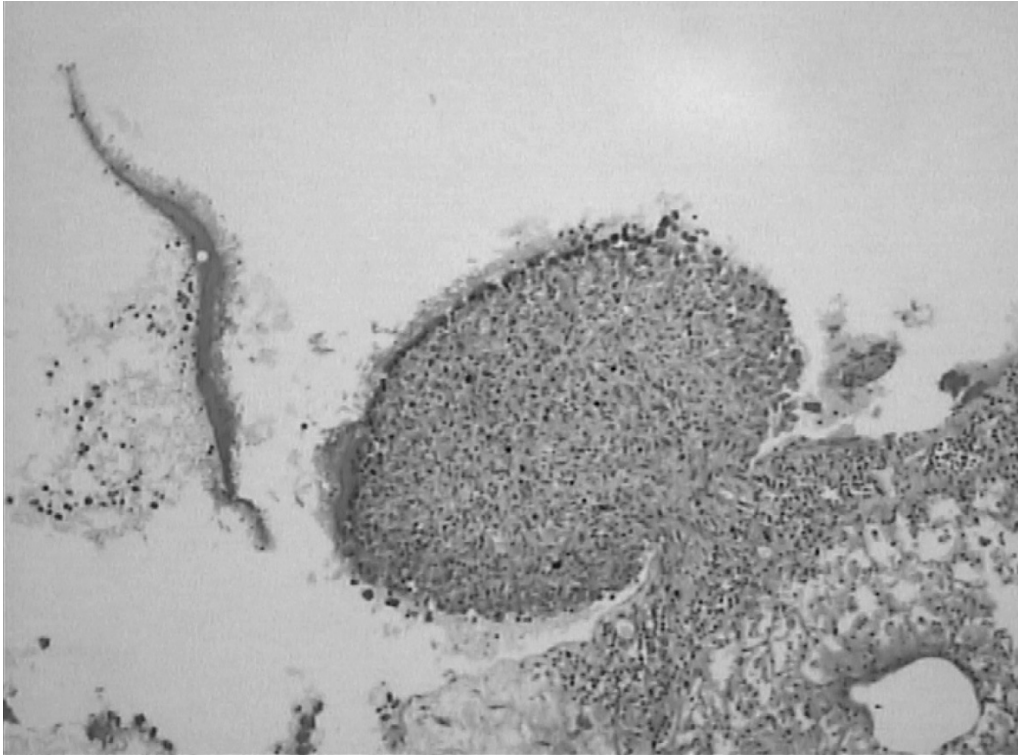


Fig. 4. Pleural mesothelioma with mixed pattern (epithelial solid and spindle cell). H.E. x100

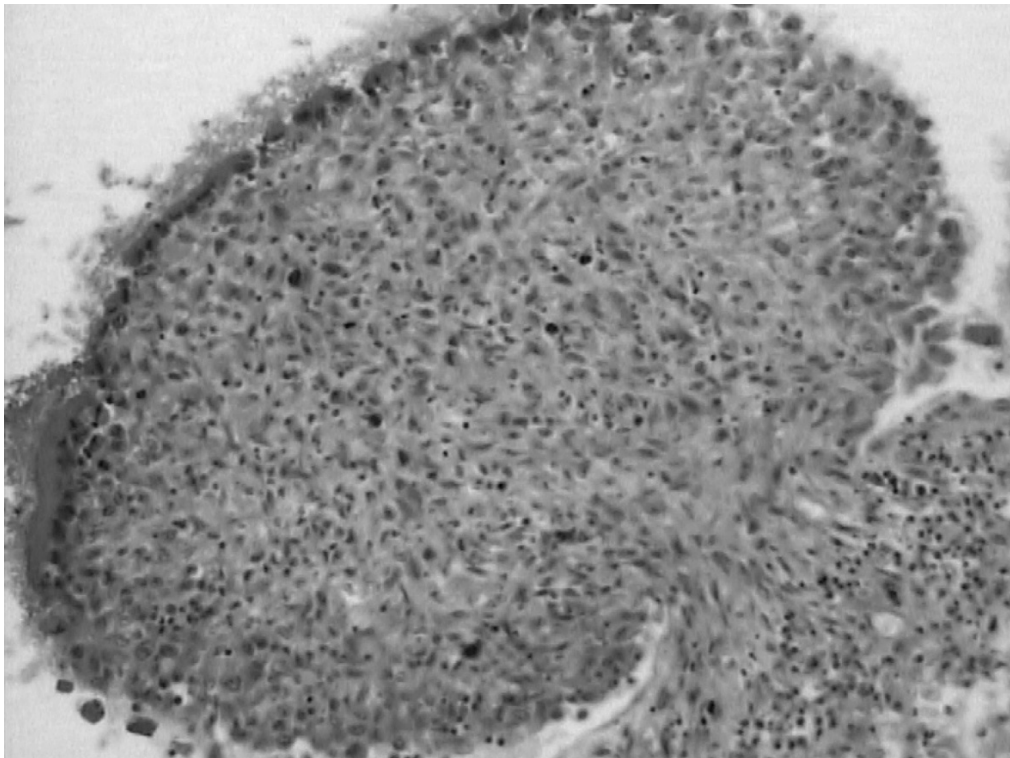


Fig. 5. Same case as fig. 4. H.E. x200

5). Metastases of the peritoneal tumours are localized in the mediastinal lymph nodes, mediastinum, lungs (fig. 3), pleura and pericardium. The presence of fibres has been detected in the neoplasms, as shown in fig. 6.

Conclusions

In our experimental conditions, fibrous fluoro-edenite has shown a strong mesotheliomatogenic effect on the peritoneum

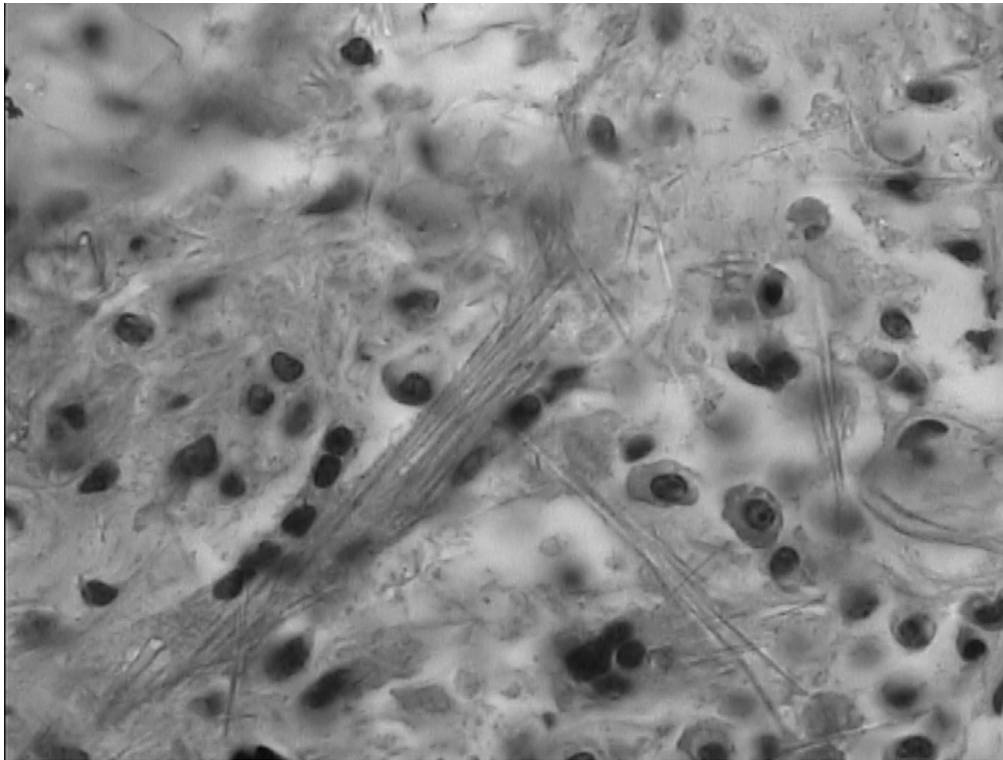


Fig. 6. Fluoro-edenite fibres in a pleural neoplastic nodule. H.E. x1000

Table 3 - Comparative incidence and latency time of *peritoneal* mesotheliomas after a single injection of different kinds of fibrous material and fibrous fluoro-edenite in male and female Sprague-Dawley rats

Material	Mesotheliomas		
	%	Average latency (weeks)	Latency of the first tumour (weeks)
Crocidolite	97.5	59.5	29
Amosite	90.0	66.7	44
Anthophyllite	87.5	73.3	18 ^(a)
Chrysotile (Rhodesia)	82.5	89.7	48
Fibrous fluoro-edenite	82.5	63.7	36
Chrysotile (Canada)	80.0	92.2	65
Chrysotile (California)	72.5	85.3	39
Asbestos-cement	52.5	99.7	60
Erionite	50.0	106.1	67
Glass fibres	42.5	90.4	65
Ceramic fibres	32.5	84.9	58
Rock wool	10.0	78.7	69
Kevlar fibres	0	-	-

^(a) Microscopic finding in a rat deceased for another cause (phlogosis), not related to the injected agent

and to a much lesser extent on the pleura, which in humans seems to be the main target organ⁷.

This effect, indicated by tumour incidence as well as latency time, is comparable with that of various types of fibrous materials, tested in our laboratory under the same experimental conditions⁸ (Tables 3, 4).

The lack of any mesotheliomatogenic effect by powdered prismatic fluoro-edenite is not surprising in the light of the results of the experiments performed in our laboratory on a series of non-fi-

Table 4 - Comparative incidence and latency time of *pleural* mesotheliomas after a single injection of different kinds of fibrous material and fibrous fluoro-edenite in male and female Sprague-Dawley rats

Material	Mesotheliomas		
	%	Average latency (weeks)	Latency of the first tumour (weeks)
Erionite	87.5	64.2	32
Chrysotile (Canada)	65.0	111.1	80
Crocidolite	45.0	104.8	33
Asbestos-cement	35.0	113.1	82
Fibrous fluoro-edenite ^(a)	14.3 ^(b)	72.1	51

^(a)Ten animals out of 80 are still alive

^(b)Percentage referring to deceased animals

brous materials, such as natural and man-made zeolites, which have proved to have limited or no tumorigenic effect.

These results support the need for local administrators and public health officials at Biancavilla to take urgent preventive measures on behalf of the inhabitants.

References

1. Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, *et al.* La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992. Roma: Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTISAN 96/40, 1996.
2. Paoletti L, Battisti D, Bruno C, *et al.* Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. Arch Environ Health 2000; 55: 392-8.
3. Pasetto R, Bruni B, Bruno C, *et al.* Problematiche sanitarie della fibra anfibolica di Biancavilla. Aspetti epidemiologici, clinici e sperimentali. Notiziario Istituto Superiore di Sanità 2004; 17(1): 8-12.

4. Gianfagna A, Paoletti L, Ventura P. Segnalazione di fibre di amianto anfibolico nei prodotti lavici metasomatizzati di Monte Calvario, Biancavilla (Sicilia orientale). *Plinius*, suppl. *Eur J Mineral* 1997; 18: 117-9.
5. Gianfagna A, Oberti R. Fluoro-edenite from Biancavilla (Catania, Sicily, Italy): crystal chemistry of a new amphibole end-member. *Am Mineral* 2001; 86: 1489-93.
6. Gianfagna A, Ballirano P, Bellatreccia F, *et al.* Characterization of amphibole fibres linked to mesothelioma in the area of Biancavilla, Eastern Sicily, Italy. *Mineralogical Magazine* 2003; 67(6): 1221-9.
7. Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003; 58: 229-32.
8. Maltoni C, Minardi F. Recent results of carcinogenicity bioassays of fibres and other particulate materials. In Bignon J, Peto J, Saracci R. Non-occupational exposure to mineral fibres. Lyon: IARC Scientific Publications No. 90, 1989, 46-53.

Tumori stromali gastrointestinali (GIST). Indagine retrospettiva sulla casistica operatoria

Gastrointestinal stromal tumours (GIST). A retrospective survey of surgical cases

Luca Ventura*, Franco Calista**, Valentina Ceppa***, Morena Sarra*, Maria Ciccotelli****, Pierina Sebastiani*, Paolo Marchetti**

* UO di Anatomia ed Istologia Patologica, Azienda USL 4, L'Aquila, Italia

** UO di Oncologia Medica, Università degli Studi, L'Aquila, Italia

*** Novartis Farma, Italia

**** Citoistopatologia, Casa di Cura "Villa Serena", Città S. Angelo (PE), Italia

Riassunto

Obiettivo. I tumori stromali gastrointestinali (GIST) costituiscono una delle realtà emergenti dell'oncologia. Considerati tradizionalmente tumori inusuali, la loro incidenza appare in costante aumento. Scopo del presente studio è valutare la reale prevalenza dei GIST nella casistica chirurgica d'archivio, alla luce dei moderni criteri diagnostici e prognostici. **Materiali e metodi.** L'indagine retrospettiva è stata condotta sulla casistica chirurgica osservata nel periodo 1981-2002. Sono stati individuati ventiquattro casi di neof ormazione mesenchimale gastroenterica e/o addominale, tre dei quali originariamente diagnosticati come GIST. Tali diagnosi risultavano concentrate nel periodo 2001-2002 e contenevano indicazione del potenziale maligno in un caso. **Risultati.** La revisione istologica ha consentito di evidenziare 11 GIST, confermati dalle indagini immunoistochimiche e distribuiti nell'intero periodo in esame. **Conclusioni.** I nostri risultati dimostrano che la prevalenza dei GIST nelle casistiche operatorie è maggiore di quanto comunemente stimato. L'indagine retrospettiva ha consentito di classificare correttamente le lesioni diagnosticate in passato, costituendo una utile esercitazione nella diagnostica delle lesioni non epiteliali del tratto gastroenterico. Tali acquisizioni forniscono un contributo importante al fine del corretto inquadramento epidemiologico dei GIST e costituiscono la base per un valido approccio multidisciplinare al paziente. Eur. J. Oncol., 9 (3), 177-183, 2004

Parole chiave: tumori stromali gastrointestinali, GIST, KIT, CD117

Summary

Aim. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) represent one of the emerging topics in oncology. Although traditionally considered unusual tumours, their incidence is constantly growing. The aim of the present study is to evaluate the real prevalence of GISTs in previous surgical case records, according to modern diagnostic and prognostic criteria. **Materials and methods.** The retrospective survey was conducted on the surgical cases observed in the period 1981-2002. Twenty-four gastrointestinal and/or abdominal mesenchymal neoplasms were identified, three of which were originally diagnosed as GIST. These latter diagnoses were concentrated in the period 2001-2002 and contained indication of malignancy potential in one case. **Results.** The histologic reappraisal has allowed the recognition of 11 GISTs, confirmed by immunohistochemistry and distributed over the whole period. **Conclusions.** Our results show that the prevalence of GISTs in previous surgical case records is greater than commonly estimated. The retrospective survey has allowed us to correctly classify the lesions diagnosed in past, and has proved to be a useful training in the diagnosis of gastrointestinal non-epithelial lesions. Such acquisitions provide an important contribution toward a correct epidemiologic classification of GISTs and represent the basis for an effective multidisciplinary approach to the patient. Eur. J. Oncol., 9 (3), 177-183, 2004

Key words: gastrointestinal stromal tumours, GISTs, KIT, CD117

Received/Pervenuto 2.6.2004 - Accepted/Accettato 12.7.2004

Address/Indirizzo: Dr. Luca Ventura, UO di Anatomia ed Istologia Patologica, Azienda USL 4, Ospedale San Salvatore, 67100 L'Aquila, Italia - E-mail: luca.ventura@tin.it

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (gastrointestinal stromal tumours - GIST) costituiscono un peculiare gruppo di neoplasie del tratto gastroenterico e addominali¹⁻⁸ e rappresentano una delle realtà emergenti dell'oncologia, tenuto conto delle recenti acquisizioni diagnostiche e delle nuove opzioni terapeutiche attualmente disponibili⁹⁻¹². La corretta diagnosi istopatologica e la valutazione del potenziale di malignità di queste neoplasie rappresentano il presupposto fondamentale per un'adeguata pianificazione terapeutica. I GIST possiedono infatti un ampio spettro clinico che si estende dal piccolo nodulo di riscontro incidentale, spesso caratterizzato da evoluzione benigna, fino alla massa neoplastica che può occupare l'intero addome, dotata di comportamento aggressivo. Tra i due estremi può verificarsi una serie di situazioni intermedie, assolutamente imprevedibili sul piano clinico.

Pur essendo considerati tradizionalmente tumori di riscontro inusuale, la loro incidenza appare in costante aumento. L'incidenza annuale dei GIST è classicamente stimata intorno ai 10-20 nuovi casi per milione, con notevole prevalenza delle lesioni benigne sulle maligne (4 nuovi casi per milione)^{3,11}. Il rinnovato interesse nei confronti dei GIST, innescato dalla rilevanza diagnostico-terapeutica delle mutazioni del KIT, ha condotto al moltiplicarsi dei trials clinici negli USA ed in Europa, col risultato di una revisione informale delle stime di incidenza annuale di nuovi casi^{13,14}.

Per decenni tali lesioni hanno rappresentato una zona grigia della patologia, essendo state dapprima considerate neoplasie muscolari lisce ed in seguito divenute una categoria estremamente eterogenea dal punto di vista diagnostico e prognostico¹⁴. Le scarse prospettive terapeutiche disponibili rendevano le varianti ad evoluzione maligna praticamente incurabili, condannando i pazienti ad un doloroso calvario di recidive ed interventi chirurgici.

Le esperienze accumulate negli anni recenti hanno però insegnato molto. Sappiamo ora che i GIST mostrano caratteri simili alle cellule interstiziali di Cajal o cellule pacemaker, che svolgono un ruolo regolatore nella normale motilità intestinale e sono caratterizzate dall'espressione del KIT¹⁵. Un marcatore immunohistochimico per il KIT (CD117) viene attualmente utilizzato in anatomia patologica per distinguere i GIST da lesioni a cellule fusate del tratto gastroenterico. Le mutazioni del gene KIT portano all'iperespressione della KIT tirosinchinasi, il cui incremento di attività causa la crescita neoplastica dei GIST. Ma, soprattutto, l'introduzione dell'Imatinib mesilato (GlivecTM, Novartis) inibitore dell'attività tirosinchinasi, ha reso possibile l'attacco diretto ad un bersaglio molecolare specifico nei GIST⁹. I primi trials clinici sono risultati in notevoli remissioni di GIST metastatici, resistenti a qualsiasi protocollo chemioterapico; i GIST rappresentano ora un vero e proprio modello tumorale per una diagnosi e terapia basate sulla biologia molecolare.

Un punto di arrivo nella comprensione di questa peculiare categoria di tumori si è registrato nel workshop tenuto ai National Institutes of Health (NIH), col patrocinio congiunto dell'NIH Office of Rare Diseases e dell'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), da cui sono scaturite linee-guida e revisioni su diagnosi, trattamento, prognosi e genetica dei GIST^{9,14,16-18}. A causa delle peculiari caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari, i GIST vengono ora classificati separatamente dai veri tumori muscolari lisci, che sono relativamente rari nel tratto gastroenterico¹¹. Mancano però dati aggiornati circa l'incidenza di questi tumori e le

statistiche ufficiali non sembrano tracciare un quadro verosimile del problema. Poiché la massima parte dei tumori mesenchimali del tratto gastroenterico sono GIST, i vecchi dati sulle neoplasie muscolari lisce gastrointestinali potrebbero applicarsi ad essi^{19,20}, ma risulterebbero inevitabilmente "inquinati" da entità nosografiche radicalmente diverse.

Il duplice scopo del presente studio è di valutare la reale prevalenza dei GIST nelle casistiche chirurgiche d'archivio, alla luce dei moderni criteri e mezzi diagnostici, e fornire indicazioni sul protocollo da seguire nella ricerca retrospettiva di tali neoplasie, in modo da individuare e riclassificare correttamente i casi occorsi in passato. Lo studio delle caratteristiche clinico-morfologiche e del comportamento dei casi "storici" può contribuire in modo determinante ad insegnarci a riconoscere i casi futuri ed all'ulteriore comprensione di questa peculiare categoria di lesioni.

Materiali e metodi

L'indagine retrospettiva è stata condotta negli archivi dell'Unità Operativa di Anatomia ed Istologia Patologica dell'Azienda USL 4 in L'Aquila e del Laboratorio di Citoistopatologia della Casa di Cura Privata "Villa Serena" in Città S. Angelo (PE). Obiettivo della ricerca è stato quello di evidenziare il maggior numero possibile di lesioni non epiteliali del tratto gastroenterico e/o endoaddominali, occorse nel periodo 1981-2002. La ricerca è stata effettuata impiegando supporti informatizzati e cartacei ed utilizzando come parole chiave le entità comprese nella diagnostica differenziale dei GIST.

In particolare, i casi appartenenti all'Azienda USL 4 sono stati recuperati mediante archivio informatico per il periodo 1997-2002 e tramite schedari cartacei o segnalazioni verbali da parte di colleghi interni od esterni al reparto per il periodo 1981-1996. Considerato il carico di lavoro annuale dell'UO, corrispondente ad una media di 10.000 esami istologici annui, non è stato possibile effettuare una ricerca sistematica dell'intero archivio cartaceo. Per quanto riguarda invece i casi osservati presso il Laboratorio di Citoistopatologia della Casa di Cura "Villa Serena", che prevede un carico di lavoro annuo di circa 1000 esami istologici, è stato possibile effettuare una ricerca retrospettiva sistematica dell'archivio cartaceo dei referti istologici del periodo 1989-2002. Le parole-chiave utilizzate nella ricerca comprendevano "leiomioma", "leiomiosarcoma", "schwannoma", "neurinoma", "neurilemmoma", "neurofibroma", "tumore stromale" e "sarcoma stromale". La ricerca è stata indirizzata esclusivamente alle lesioni manifestatesi a carico del tratto gastroenterico e/o a localizzazione endoaddominale.

Si è quindi proceduto a raccogliere i documenti relativi a ciascun caso (richiesta di esame istologico, foglio di lavoro e referto istologico), nonché a recuperare dall'archivio i preparati istologici originali e le inclusioni in paraffina dei casi da esaminare. L'esame della documentazione clinica ha consentito di ottenere informazioni circa i dati anagrafici dei pazienti, la sede e le dimensioni delle lesioni, la cronologia degli interventi chirurgici o biopsici e le diagnosi originariamente formulate. La revisione dei preparati istologici originali, colorati con ematossilina-eosina, è stata effettuata al fine di formulare una diagnosi basata sui criteri attuali e di selezionare il campione maggiormente rappresentativo per l'esecuzione di ulteriori indagini. Dall'inclusione in paraffina selezionata sono state ottenute sezioni dello spessore di

Tabella 1 - Caratteristiche clinico-patologiche dei casi esaminati

Istologico	Sesso	Età	Sede	Diametro	Diagnosi iniziale	Revisione	KIT
12242/02	F	76	Retroperitoneo	8,0	Pseudotumore infiammatorio	Pseudotumore infiammatorio	-
9995/02	M	65	Duodeno	1,5	GIST	GIST, rischio molto basso	+
5874/02	F	54	Ileo	10,0	Leiomiomasarcoma	Leiomiomasarcoma	-
1115/02	M	74	Colon discend.	0,4	GIST benigno	Leiomioma	-
554/02	F	67	Ileo	8,0	Leiomiomasarcoma	GIST, rischio elevato	+
10711/01	F	58	Stomaco	15,0	Schwannoma	GIST, rischio elevato	+
10083/01	M	78	Stomaco	2,6	GIST benigno	GIST, rischio basso	+
8108/01	F	65	Stomaco	1,5	Polipo fibroide infiammatorio	Polipo fibroide infiammatorio	-
6106/01	F	68	Stomaco	7,0	Tumore stromale maligno	GIST, rischio elevato	+
5258/01	M	60	Stomaco	5,5	Leiomioma	Polipo fibroide infiammatorio	-
1914/01	F	81	Stomaco	9,0	Leiomiomasarcoma	GIST, rischio elevato	+
965/00	F	64	Digiuno	14,5	Leiomiomasarcoma	Leiomiomasarcoma	-
9395/99	M	50	Duodeno	2,0	Neurofibroma	GIST, rischio molto basso	+
6469/98	F	57	Sigma	0,4	Leiomioma	Leiomioma	-
274/98	F	62	Ileo	10,0	Sarcoma stromale	GIST, rischio elevato	+
3741/96	F	56	Stomaco	1,3	Pseudotumore infiammatorio	Polipo fibroide infiammatorio	-
501/92	M	72	Stomaco	0,2	Leiomioma	Leiomioma	-
1802/89	M	68	Stomaco	2,8	Schwannoma	Iperplasia neuromuscolare	-
1799/84	F	72	Stomaco	4,5	Neurinoma	Polipo fibroide infiammatorio	-
1570/82	M	64	Stomaco	3,5	Neurinoma	GIST, rischio basso	+
4268/81	M	42	Retto	4,5	Leiomioma	GIST, rischio elevato	+
VS86/01	F	66	Stomaco	13,0	Leiomiomasarcoma	GIST, rischio elevato	+
VS98/01	M	62	Retroperitoneo	15,0	Liposarcoma	Liposarcoma	-
VS915/02	M	76	Retroperitoneo	20,0	Istiocitoma fibroso maligno	Istiocitoma fibroso maligno	-

4 μ m, montate su vetrini a carica positiva, utilizzate per lo studio immunohistochimico.

Le colorazioni immunohistochimiche sono state effettuate con metodo LSAB-perossidasi, utilizzando un immunocoloratore automatico LabVision (LabVision Corp., Fremont, CA, USA) secondo protocolli ottimizzati per ciascun anticorpo. Sono stati utilizzati anticorpi per vimentina (clone V9, prediluito, NeoMarkers, Fremont, CA, USA), actina-muscolo liscio (clone 1A4, prediluito, NeoMarkers), proteina S100 (clone 4C4.9, prediluito, NeoMarkers), CD34 (clone QBEnd/10, prediluito, NeoMarkers) e CD117 (policlonale, diluizione 1:100, DAKO Corp., Carpinteria, CA, USA). Il ripristino dell'antigenicità mediante pretrattamento in forno a microonde è stato effettuato esclusivamente per vimentina e CD34. Le mastcellule e le cellule interstiziali di Cajal normalmente presenti nella parete intestinale sono state utilizzate come controllo positivo interno. Controlli negativi sono stati effettuati omettendo l'anticorpo primario.

L'esame dei nuovi preparati istologici ed immunohistochimici, unitamente alla rivalutazione dei documenti clinici e dei referti originari, consentiva di effettuare diagnosi di certezza per ciascun caso. Le diagnosi formulate dopo la revisione retrospettiva sono infine state confrontate con quelle iniziali, al fine di valutare la concordanza diagnostica.

Risultati

La ricerca condotta sugli archivi cartacei ed informatici ha consentito di individuare 24 casi di lesioni non epiteliali del tratto gastroenterico e/o endoaddominali, diagnosticate nel periodo 1981-2002 (Tabella 1, fig. 1). I pazienti avevano un'età compresa tra 42 ed 81 anni (età media: 64,9 anni) ed erano rappresentati da 11 maschi (età media: 64,6 anni; range: 42-78) e 13 femmine (età

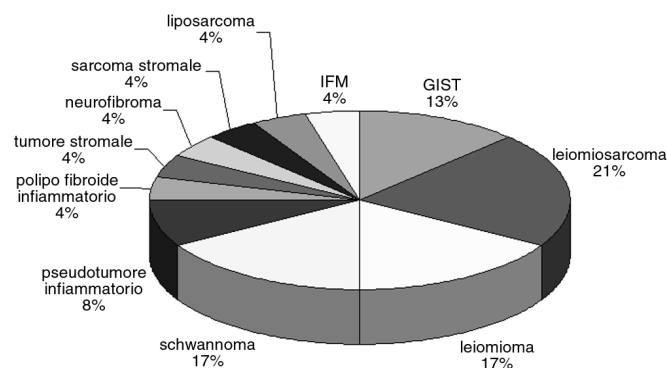


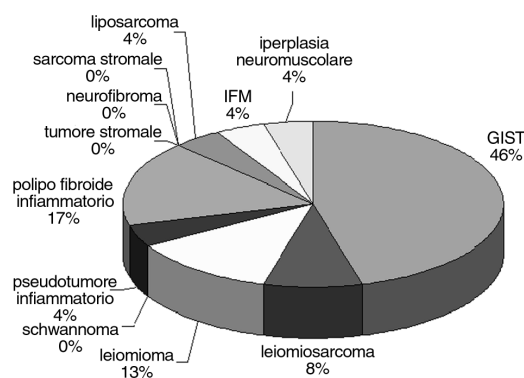
Fig. 1. Distribuzione delle diagnosi iniziali

media: 65,1 anni; range: 54-81). La sede delle lesioni esaminate era rappresentata dallo stomaco in 12 casi, dall'intestino tenue in 6 casi (2 nel duodeno, 1 nel digiuno, 3 nell'ileo), dal grosso intestino in 3 casi (1 nel colon discendente, 1 nel sigma ed 1 nel retto) e dal retroperitoneo in 3 casi. In 3 casi si osservava coinvolgimento sincrono della parete vescicale, in 2 casi del mesentere ed in 1 caso dell'omento. Non sono state riscontrate lesioni esofagee.

Le diagnosi iniziali contenute nei referti originali comprendevano 3 tumori stromali gastrointestinali, 5 leiomiomasarcomi, 4 leiomiomi, 4 schwannomi, 2 pseudotumori infiammatori, 1 polipo fibroide infiammatorio, 1 neurofibroma, 1 tumore stromale non altrimenti specificato, 1 sarcoma stromale non meglio specificato, 1 liposarcoma ed 1 istiocitoma fibroso maligno. Le tre diagnosi iniziali di GIST risultavano concentrate nel periodo 2001-2002, corrispondente agli ultimi due anni della casistica presa in esame. In uno solo dei casi originariamente diagnosticati come GIST erano contenute indicazioni sul potenziale evolutivo.

Tabella 2 - Caratteristiche clinico-patologiche dei tumori stromali gastrointestinali esaminati

Istologico	Sesso	Età	Sede	Diametro	MF/50 HPF	Diagnosi	KIT
9995/02	M	65	Duodeno	1,5	1	GIST, rischio molto basso	+
554/02	F	67	Ileo	8,0	30	GIST, rischio elevato	+
10711/01	F	58	Stomaco	15,0	4	GIST, rischio elevato	+
10083/01	M	78	Stomaco	2,6	2	GIST, rischio basso	+
6106/01	F	68	Stomaco	7,0	35	GIST, rischio elevato	+
1914/01	F	81	Stomaco	9,0	26	GIST, rischio elevato	+
9395/99	M	50	Duodeno	2,0	1	GIST, rischio molto basso	+
274/98	F	62	Ileo	10,0	47	GIST, rischio elevato	+
1570/82	M	64	Stomaco	3,5	2	GIST, rischio basso	+
4268/81	M	42	Retto	4,5	12	GIST, rischio elevato	+
VS86/01	F	66	Stomaco	13,0	4	GIST, rischio elevato	+

**Fig. 2.** Distribuzione delle diagnosi dopo revisione

L'esame della documentazione clinica e la revisione dei preparati istologici hanno consentito di riclassificare correttamente le lesioni evidenziando 11 tumori stromali gastrointestinali distribuiti nel periodo 1981-2002 (Tabella 2, fig. 2). Le rimanenti lesioni erano rappresentate da 2 leiomiosarcomi, 3 leiomiomi, 4 polipi fibroidi infiammatori, 1 pseudotumore infiammatorio, 1 liposarcoma, 1 istiocitoma fibroso maligno ed 1 iperplasia neuromuscolare associata ad ulcera gastrica. Le indagini immunohistochemiche hanno confermato le diagnosi formulate all'esame istopatologico. In particolare, tutti gli 11 casi diagnosticati come GIST risultavano positivi per CD117. I risultati del pannello di anticorpi applicato in tutte le lesioni apparivano del tutto sovrapponibili a quanto riferito in letteratura.

La concordanza diagnostica tra le diagnosi iniziali e la revisione appariva nel complesso decisamente bassa, essendo stata osservata soltanto in 10 dei 24 casi esaminati, pari al 41,6%. La categoria diagnostica più frequentemente confusa con il GIST risultava il leiomiosarcoma (3 casi), seguito da schwannoma/neurinoma (2 casi), leiomioma e neurofibroma (1 caso ciascuno). In 2 casi erano state effettuate generiche diagnosi di sarcoma. Un caso originariamente diagnosticato come GIST benigno è risultato invece essere un leiomioma.

Gli 11 pazienti affetti da GIST, di età tra 41 ed 81 anni (media: 63,7 anni), comprendevano 5 maschi (età media: 59,8 anni; range: 42-78) e 6 femmine (età media: 67,0 anni; range: 62-81). La sede delle lesioni esaminate era rappresentata dallo stomaco in 6 casi, dall'intestino tenue in 4 casi (2 nel duodeno, 2 nell'ileo), dal

retto in 1 caso. In 2 casi si osservava coinvolgimento sincrono della parete vescicale, in 2 casi del mesentere ed in 1 caso dell'omento. Il diametro massimo delle lesioni era compreso tra 1,5 e 15 cm. Per quanto riguarda il potenziale evolutivo, 2 casi appartenevano alla categoria di rischio molto basso (entrambi a localizzazione duodenale ed in pazienti maschi), 2 casi alla categoria di rischio basso (entrambi dello stomaco ed in pazienti maschi) ed i rimanenti 7 alla categoria di rischio elevato (4 dello stomaco e 2 dell'ileo in pazienti femmine ed 1 caso a localizzazione rettale in un paziente di sesso maschile). Non sono stati osservati casi appartenenti alla categoria di rischio intermedio. Dei pazienti con GIST a rischio basso o molto basso, 3 non hanno presentato recidive o segni di evoluzione prognostica sfavorevole, mentre di 1 non si hanno dati relativi al follow-up. Tra i pazienti affetti da GIST a rischio elevato, 5 sono deceduti per cause correlabili alla malattia (4 di essi hanno manifestato una o più recidive, trattate chirurgicamente), una si è rivolta ad altro Centro per ulteriori interventi terapeutici e di una non si hanno notizie relative al follow-up postchirurgico. Nessuno dei pazienti è stato sottoposto a chemioterapia. Nessuno dei casi risultava di tipo familiare o era associato a sindromi cliniche rilevanti. Uno dei GIST gastrici risultava associato a carcinoma renale a cellule chiare sincrono e ad un paziente con leiomioma colico era stato diagnosticato in precedenza un adenocarcinoma prostatico.

Discussione

Negli ultimi anni si è assistito ad una svolta decisiva per quanto riguarda la collocazione nosografica e l'approccio terapeutico ad un gruppo di neoplasie fino a poco tempo prima poco conosciuto e privo di prospettive terapeutiche valide. Grazie ad una serie di eventi favorevoli, si è riusciti ad inquadrare adeguatamente un'intera categoria di tumori ed a curarli efficacemente. L'espressione del protooncogene c-Kit, indispensabile per lo sviluppo di numerose linee cellulari normali, è stata descritta sia nelle cellule interstiziali di Cajal che nei GIST¹⁵. La presenza del c-Kit, facilmente evidenziabile con metodica immunohistochemica in entrambi i tipi cellulari, ha condotto ad ipotizzare l'origine dei GIST dalle cellule di Cajal o da precursori capaci di differenziarsi verso queste cellule^{14, 21, 22}. La presenza di mutazioni attivanti del c-Kit, recettore per il fattore di crescita con attività tirosinchinasica, in questa categoria di tumori costituisce un evento patogenetico centrale ed un bersaglio terapeutico ideale⁹. La sensibilità di questa

categoria di tumori ad un nuovo farmaco, Imatinib mesilato (Glivec™, Novartis), inibitore di molte tirosinchesinasi, si basa sulla sua azione a livello della tasca enzimatica, dove impedisce il legame con l'ATP. Tali importanti acquisizioni hanno condotto a ridefinire con accuratezza i criteri diagnostici fondamentali per la diagnosi di queste neoplasie e ad evidenziare i parametri capaci di predire il loro comportamento clinico^{14,17}.

Risulta quindi facilmente comprensibile l'importanza di una diagnosi accurata ed affidabile per questa categoria di lesioni, finora considerate rare. L'impiego di criteri diagnostici aggiornati sta rapidamente conducendo alla revisione dei dati epidemiologici relativi ai GIST, la cui frequenza appare considerevolmente aumentata ed in continua crescita^{13,14}. Il miglioramento dell'accuratezza diagnostica sembra quindi alla base di tale tendenza e, applicato in senso retrospettivo, potrebbe gettare nuova luce sulla reale incidenza dei GIST nel passato.

Il presente studio costituisce un tentativo di revisione diagnostica delle lesioni mesenchimali del tratto gastroenterico e/o endoaddominale, osservate negli ultimi 22 anni presso due Laboratori di Anatomia Patologica abruzzesi²³. La riclassificazione delle lesioni è stata effettuata seguendo i più recenti criteri diagnostici istopatologici ed immunohistochimici^{12,14}, al fine di valutare la reale dimensione di una categoria di lesioni considerata senza ombra di dubbio emergente in oncologia.

I risultati ottenuti evidenziano come la prevalenza dei GIST nelle casistiche anatomopatologiche risulti assai maggiore di quanto comunemente stimato²³. Mediante revisione retrospettiva è possibile fornire un contributo non trascurabile al fine di un corretto inquadramento epidemiologico dei GIST. Tale approccio, se attuato su vasta scala, potrebbe condurre ad una revisione sostanziale dei dati epidemiologici di incidenza. A conferma di quanto affermato depono il fatto che i dati epidemiologici classici dei GIST, che prevedono un'incidenza di 2 nuovi casi per 100.000 abitanti per anno, risultano inadeguati e molti ricercatori stanno già provvedendo ad aggiornare tali stime. La necessità della riclassificazione delle lesioni mesenchimali gastroenteriche e/o addominali, più volte sottolineata e ribadita dagli esperti del settore, rappresenta quindi un elemento fondamentale.

L'elevata discordanza diagnostica tra i referti originali e quelli revisionati non deve essere giudicata in termini eccessivamente negativi. Va tenuto conto che si tratta di un gruppo di tumori fino a pochi anni fa ritenuto eterogeneo, ed i cui criteri diagnostici sono stati fissati con sufficiente certezza da non più di 4 anni. L'evidenza delle mutazioni del sistema tirosinchesinasi KIT, la costante espressione immunohistochimica del CD117 e l'origine istogenetica dalle cellule interstiziali di Cajal costituiscono elementi acquisiti solo a partire dal 1998. Risulta quindi perfettamente comprensibile l'aver diagnosticato erroneamente tali lesioni in era pre-KIT. Le stesse imprecisioni appaiono sempre meno giustificate man mano che ci si avvicina al presente, potendo in parte essere spiegate con la relativa rarità di tali neoplasie, con la variabile propensione degli operatori all'aggiornamento scientifico e con la naturale difficoltà ad abbandonare le vecchie teorie. Un ruolo non trascurabile può aver avuto anche la mancata disponibilità dell'anticorpo anti-CD117, acquisito dalla nostra UO soltanto a partire dal febbraio 2003. La colorazione immunohistochimica per il c-Kit, che non deve comunque essere considerata l'unico criterio diagnostico istopatologico, rappresenta un requisito importante ed estremamente utile per la conferma diagnostica di particolari istotipi (a cellule epitelioidi, a stroma

mixoide) che presentano difficoltà aggiuntive all'esame istopatologico di routine.

Proprio l'immunohistochimica ci consente di approfondire un'ulteriore tematica, relativa all'espressione del c-Kit nei GIST ed in altre neoplasie. L'espressione del c-Kit, evidenziata in numerosi tumori mesenchimali e non^{24,25}, non si accompagna nella maggior parte di queste lesioni a mutazioni, e pertanto gran parte delle neoplasie KIT-positivo non rispondono al trattamento con inibitori delle tirosinchesinasi²⁴. La notevole variabilità inter-laboratorio nel risultato finale, che persiste nonostante i frequenti richiami alla standardizzazione delle procedure^{10,25,26}, può spiegare almeno in parte tali risultati. Infatti, oltre ad alcune variabili assolutamente imprevedibili (fissazione, processazione, pH, temperatura ambientale, valutazione soggettiva dei risultati)¹⁰ il risultato della reazione immunohistochimica può risentire notevolmente del tipo di anticorpo utilizzato²⁵ o dello smascheramento antigenico^{26,27}. Proprio quest'ultimo, sebbene raccomandato dalla ditta fornitrice dell'anticorpo utilizzato in questo studio, appare superfluo e potenzialmente dannoso. Infatti, il c-Kit è presente in numerose cellule normali a livelli sufficienti per essere identificato senza pretrattamento al calore, come dimostra la costante positività per mastocellule e cellule di Cajal nella nostra casistica. Il pretrattamento ridurrebbe inevitabilmente la soglia di colorazione rendendo migliore il risultato cromatico, ma rischiando di evidenziare bassi quantitativi di KIT in cellule neoplastiche prive di mutazione. Se, quindi, l'obiettivo è identificare un antigene iperespresso a causa di una mutazione, non si comprende il motivo di sottoporre le sezioni a smascheramento. Analoghe discrepanze nei risultati possono essere dovute al tipo di anticorpo utilizzato. Nel presente studio è stato impiegato l'anticorpo più diffuso nella comunità scientifica, senza effettuare il pretrattamento al calore, in modo da limitare al massimo l'eventualità di falsi positivi e rendere i risultati comparabili con altre casistiche.

La valutazione retrospettiva ha consentito inoltre di riclassificare correttamente le lesioni diagnosticate in passato, costituendo una utile esercitazione nella diagnostica delle lesioni non epiteliali del tratto gastroenterico²³. Il bagaglio culturale che tali iniziative possono fornire risulta estremamente prezioso in senso prospettico e non è certo un caso se nell'arco dei 10 mesi successivi a tale indagine ed alla piccola campagna di sensibilizzazione promossa all'interno dei due presidi ospedalieri sono stati diagnosticati ben cinque nuovi casi di GIST ed altrettanti di lesioni mesenchimali viscerali o endoaddominali. Tali acquisizioni teoriche e pratiche costituiscono la base di partenza per comprendere la reale dimensione della problematica in esame ed organizzare un valido approccio multidisciplinare al paziente. È, infatti, indispensabile effettuare ogni sforzo per rendere consapevoli anatomopatologi, chirurghi, oncologi e radiologi dell'esistenza di queste entità e delle modalità di trattamento, specialmente quando ci si trova ad operare in Centri periferici.

Lo studio retrospettivo consente inoltre di valutare l'evoluzione nel tempo di una malattia la cui storia naturale non è stata modificata se non dalla terapia chirurgica, correlando il comportamento dei diversi casi con i parametri morfologici che caratterizzavano le lesioni iniziali. Tale approccio costituisce la via che ha condotto, in Centri ben più qualificati e dotati, all'identificazione dei parametri prognostici di questi tumori. Se nessuno è in grado di stabilire con certezza a cosa andrà incontro un paziente affetto da una determinata neoplasia avente determinate caratteristiche, più facile ed intuitivo può risultare il paragone tra l'evoluzione

prognostica e la presentazione iniziale della malattia. Ciò nonostante, ancora pochi sono i dati certi riguardo il comportamento biologico e clinico di queste lesioni. È ben noto, infatti, come qualunque GIST possa evolvere in modo maligno, ragion per cui la diagnosi di GIST benigno viene effettuata con estrema cautela. Il 50% dei tumori localizzati recidiva in 5 anni, ma i dati della sopravvivenza a 10 anni sono decisamente meno chiari²⁸. Casi con recidiva locale, metastasi epatiche o retroperitoneali hanno prognosi infausta, mentre le piccole lesioni incidentali non prevedono di regola sequele. Esiste, insomma, uno spettro di lesioni che comprende due estremi a caratteri ben noti e prevedibili ed una serie di entità intermedie dal comportamento assolutamente mutevole²⁹. Le speranze di discriminare all'interno di queste lesioni sono riposte negli studi di genetica molecolare, che già affermano un ruolo prognostico per alcune mutazioni³⁰.

A proposito delle associazioni con altre neoplasie, bisogna dire che, se in letteratura risultano ben documentati i casi di neoplasie sincrone nello stesso organo, minor attenzione è stata riservata alla concomitanza di neoplasie extragastrointestinali con i GIST^{31,32}. L'associazione tra GIST e carcinoma renale sincro riscontrata in questa casistica va ad aggiungersi ai casi analoghi già descritti^{33,34} e può costituire evento meramente casuale o dipendere da meccanismi comuni, peraltro non indagati. In tal senso, il ruolo di un corretto inquadramento diagnostico delle lesioni appare fondamentale e preliminarmente alle pur necessarie indagini di genetica molecolare.

Per correttezza, va infine sottolineato il fatto che la ricerca retrospettiva effettuata non può certamente definirsi completa. Infatti, l'approccio sistematico seguito nel Laboratorio di Citoistopatologia della Casa di Cura "Villa Serena" non è stato attuato nell'UO di Anatomia ed Istologia Patologica dell'Azienda USL 4 L'Aquila, per motivi di rapidità di esecuzione. Il carico di lavoro medio dell'UO di Anatomia Patologica nel periodo di riferimento non ha consentito di effettuare in tempi brevi una ricerca sistematica globale. Quest'ultima avrebbe certamente condotto all'identificazione di ulteriori casi, richiedendo però tempi ben più lunghi. I risultati ottenuti sfruttando le risorse a disposizione, nelle modalità indicate, sembrano comunque più che soddisfacenti, sebbene si sia dovuto rinunciare ad avere un panorama completo del materiale indagato.

Conclusioni

I GIST costituiscono una realtà emergente dell'oncologia, se si tiene conto delle recenti acquisizioni diagnostiche e delle nuove opzioni terapeutiche attualmente disponibili. La corretta diagnosi istopatologica e la valutazione del potenziale di malignità di queste neoplasie rappresentano il presupposto fondamentale per un'adeguata pianificazione terapeutica. Pur essendo considerati tradizionalmente tumori di riscontro inusuale, la loro incidenza appare in costante aumento pur in assenza di dati ufficiali aggiornati.

Il presente lavoro di revisione diagnostica retrospettiva delle lesioni mesenchimali del tratto gastrointestinale ed endoaddominali, osservate nel periodo 1981-2002 in due laboratori abruzzesi di anatomia patologica, ha consentito di riclassificare adeguatamente i diversi casi e di effettuare importanti considerazioni. Da tale revisione è emerso che la prevalenza dei GIST nelle casistiche anatomopatologiche operatorie è assai maggiore di quanto comunemente stimato. Ciò equivale a dire che tale approccio, se

effettuato su scala più ampia, consentirebbe una modifica sostanziale dei dati epidemiologici sull'incidenza di queste neoplasie. La valutazione retrospettiva ha poi consentito di riclassificare correttamente tutte le lesioni mesenchimali diagnosticate in passato, costituendo un utile esercizio nel riconoscimento delle lesioni non epiteliali del tratto gastroenterico. Tali acquisizioni costituiscono la base di partenza per un'impostazione affidabile della diagnostica istopatologica in senso prospettico e per la sensibilizzazione degli altri operatori sanitari, in modo da ottenere un vero approccio multidisciplinare. Inoltre, l'analisi dell'evoluzione naturale di una malattia, il cui corso non è stato modificato se non dalla terapia chirurgica, permette di correlare il comportamento biologico della stessa con le caratteristiche morfologiche delle lesioni iniziali. Infine, l'evidenza di associazioni di lesioni stromali gastroenteriche e neoplasie di altri organi permette considerazioni speculative sui meccanismi che possono averle determinate.

Questo semplice studio retrospettivo, peraltro incompleto e riferito ad un periodo di tempo limitato, conferma una volta di più l'enorme valore del materiale biologico d'archivio, che è necessario considerare un vero e proprio patrimonio culturale, da preservare e tutelare anche nei tempi futuri.

I GIST restituiscono all'anatomopatologo un ruolo importante nel pianificare la terapia, poiché costui è in grado di identificare una categoria di tumori e predire se risponderanno alla terapia. Il KIT costituisce infatti un bersaglio terapeutico ideale, perché è espresso dalla quasi totalità dei GIST e consente un approccio terapeutico mirato (*target therapy*). In questa realtà, l'anatomopatologo vede nuovamente la possibilità di svolgere un ruolo essenziale nella diagnostica oncologica e nella scelta degli indirizzi terapeutici.

Bibliografia

1. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 71-80.
2. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 625-41.
3. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1433-7.
4. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121-33.
5. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1339-52.
6. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al. Esophageal stromal tumors. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 211-22.
7. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13: 577-85.
8. Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int* 2001; 51: 524-31.
9. De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai W, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.

10. Fletcher CDM, Fletcher JA. Testing for KIT (CD117) in gastrointestinal stromal tumors: another Herceptest? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 197-8.
11. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. In Miettinen M. *Diagnostic soft tissue pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003, 259-70.
12. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38 suppl 5: 39-51.
13. De Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 13-9.
14. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
15. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, *et al.* Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
16. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, *et al.* Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484-95.
17. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, *et al.* Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-83.
18. O'Leary T, Berman JJ. Gastrointestinal stromal tumors: answers and questions. *Hum Pathol* 2002; 33: 456-8.
19. Appelman HD. Mesenchymal tumors of the gut: histological perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? *Monogr Pathol* 1990; 31: 220-46.
20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
21. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2000; 156: 1157-63.
22. Seidal T, Edvardsson H. Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 1999; 34: 416-24.
23. Ventura L, Calista F, Ceppa V, *et al.* Tumori stromali gastrointestinali (GIST). Importanza della valutazione retrospettiva del materiale d'archivio. *Pathologica* 2003; 95, 345 (abstract).
24. Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 65-9.
25. Sabah M, Leader M, Kay E. The problem with KIT: clinical implications and practical difficulties with CD117 immunostaining. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11: 56-61.
26. Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 188-93.
27. Barisella M, Andreola S, Rosai J. CD117 in soft tissue sarcomas. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 470-3.
28. Crosby JA, Catton CN, Davis A, *et al.* Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 50-9.
29. Tomòczky T, Köver E, Pajor L. Frequent occurrence of low grade cases among metastatic gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2003; 56: 363-7.
30. Singer S, Rubin BP, Lux ML, *et al.* Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-905.
31. Andea AA, Lucas C, Cheng JD. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 318.
32. Maiorana A, Fante R, Cesinaro AM, *et al.* Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach. A report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 682-6.
33. Antonini C, Forgiarini O, Chiara A, *et al.* Tumore stromale dell'ileo (GIST) sincrono a carcinoma renale. Descrizione di un caso e revisione della letteratura. *Pathologica* 1998; 90: 160-4.
34. Fraggetta F. Su di un ulteriore caso di associazione carcinoma renale-GIST. *Pathologica* 1999; 91: 62-3 (lettera)

Systemic chemotherapy associated with local thermoablation by radiofrequency in the treatment of liver metastases from colorectal carcinoma

Chemioterapia sistemica associata a termoablazione locale con radiofrequenza nel trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale

Silvia Perrone*, Valeria Gandolfi*, Franco Silva*, Filippo Gattoni**, Fabrizio Zanaletti***, Alberto Scanni*

* Department of Medical Oncology, Fatebenefratelli Hospital, Milan, Italy

** Department of Radiology, Fatebenefratelli Hospital, Milan, Italy

*** Department of Oncology, Municipal Hospital, Lodi, Italy

Summary

Aim. To assess the efficacy and tolerability of the association between systemic chemotherapy (CT) and local thermoablation with radiofrequency (RF) in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. **Material and methods.** Thirty-seven patients with 49 metastases (medium diameter: 26.5 mm) of colorectal cancer were treated with RF, by using an electrode needle. All the lesions underwent one or more sessions of RF. All the patients, except one, were treated also with various CT schedules (Machover=7 patients; CPT11=8; DeGramont=6; Folfox=13; Folfiri=1; Tomudex=1). **Results.** CT control of the treated lesions showed the following responses: at 1 month: CR=80%; at 3 months: CR=93%; at 6 months: CR= 60%; at 1 year: CR= 45%. Mean follow-up was 19.2 (0.4-43) months. Median survival was 27 months. No important complications were observed. **Conclusions.** RF, always associated with CT, appears to have an efficacy in the local control of the metastatic disease. RF also results as an exact procedure in the local targeted ablation and is minimally expensive, minimally invasive and well tolerated by the patient. Eur. J. Oncol., 9 (3), 185-188, 2004

Key words: liver metastases, colorectal cancer, RF ablation, systemic CT

Introduction

Colorectal cancer is the third tumour as cause of death all over the world, after breast and lung cancer¹.

Received/Pervenuto 26.5.2004 - Accepted/Accettato 30.6.2004
Address/Indirizzo: Dr. Silvia Perrone, Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Fatebenefratelli, Corso di Porta Nuova 23, 20121 Milano, Italia - E-mail: s.perrone@fbfonco.com

Riassunto

Finalità. Valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione tra chemioterapia sistemica (CT) e termoablazione locale con radiofrequenza (RF) nel trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale. **Materiali e metodi.** Trentasette pazienti con 49 metastasi (diametro medio 26,5 mm) da carcinoma coloretale sono stati trattati con RF, mediante l'uso di un agolettrodo a punta fredda (18 gauge) esposta per 2-3 cm. Tutte le lesioni sono state sottoposte ad uno o due trattamenti. Tutti i pazienti tranne uno erano anche in trattamento con diversi schemi di CT sistemica (Machover=7 pazienti; CPT11=8; DeGramont=6; Folfox=13; Folfiri=1; Tomudex=1). **Risultati.** Al controllo TAC delle lesioni trattate sono state osservate le seguenti risposte: dopo 1 mese RC=80%; dopo 3 mesi RC=93%; dopo 6 mesi RC=60%; dopo 1 anno RC=45%. Il follow-up medio è stato di 19,2 (0,4-43) mesi. La sopravvivenza mediana è stata di 27 mesi. Non si è osservata alcuna complicazione importante. **Conclusioni.** La RF si è mostrata efficace nel controllo locale della malattia metastatica, pur sempre associata a schemi di CT sistemica. Si è rivelata inoltre un metodo preciso nell'ablazione locale mirata, poco costoso, poco invasivo e ben tollerato dai pazienti. Eur. J. Oncol., 9 (3), 185-188, 2004

Parole chiave: metastasi epatiche, carcinoma coloretale, ablazione con RF, CT sistemica

Liver metastases from colorectal cancer are known to be present in 40-70% of patients with progression of disease. Furthermore in 30% of patients, the liver is the only site of tumour progression^{2,3}.

Surgery is considered the treatment of choice for liver metastases from colorectal cancer, but it has a curative intent only in 10-20% of patients^{4,6}, so new local approaches had to be found for the rest of the patients not eligible to it. This is very impor-

tant, as metastases from colorectal cancer are often limited to the liver.

Many techniques have been studied and used for the local ablation of the lesions: laser, radiofrequency ablation (RFA), cryotherapy, percutaneous ethanol injection⁷⁻¹⁰.

Among chemotherapeutic treatments, the introduction of new drugs (CPT-11; L-OHP; TOM)¹¹⁻¹³ increased the response rate obtained with the usual 5-FU from 10-15% to 40-50%^{14,15}.

The purpose of our study was to evaluate the efficacy and tolerability of the association of systemic chemotherapy with local RFA.

Materials and methods

Patients

We studied 37 patients (23 females; 14 males) with a medium age of 62.5 (38-83) years.

All the patients underwent local surgery for the primary colorectal cancer, located in different tracts of the bowel (colon: 19 patients; sigma-rectum: 8; rectum: 10), and designated by Dukes classification (B1: 1 patient; B2: 5; C1: 3; C2: 13; D: 15).

When the thermoablative treatment was conducted, in 29 of the 37 patients liver metastases were the only site of disease progression; in the other 8 patients the progression was also out of the liver. Of these 8 patients, 1 had lungs and bowel disease, 2 had abdominal nodes disease, and 5 had pelvic disease.

Lesions

Globally 49 lesions (11 synchronous and 38 metachronous) were treated with a mean diameter of 26.5 mm (7-50 mm).

The 11 synchronous lesions did not undergo surgery due to the clinical conditions of the patients and the location of the lesions themselves. Two of the 38 metachronous lesions appeared after 5 and 8 years, respectively, while 13/36 appeared before 12 months (mean = 6.8 months); and 23/36 appeared after 12 months (mean = 15.6 months).

None of the 38 metachronous lesions underwent surgery, for different reasons: clinical conditions in 11 patients, extra-liver disease in 5, location of the metastases themselves in 8, clinical history and expected short time to progression in 13, choice of the patient in one case.

Admission criteria

The admission criteria were as follows:

- ultrasound (US)-guided fine needle aspirated biopsy to confirm the liver metastasis;
- no more than 3 lesions not close to the gallbladder or main hepatic vessels;
- if more than one lesion, a diameter of ≤ 3 cm;
- if single lesion, a diameter of ≤ 5 cm;
- PS=0,1,2 (ECOG scale);
- no coagulation disorders;
- informed patient's consent .

Chemotherapeutic treatment

The patients were treated with different chemotherapy schedules: 7 with 5-fluorouracil+leucovorin (Machover schedule); 8

with camptothecin (CPT-11); 6 with 5-fluorouracil+leucovorin (DeGramont schedule); 13 with oxaliplatin+5-fluorouracil+leucovorin (Folfox); 1 with 5-fluorouracil+leucovorin+CPT-11 (Folfiri); 1 with raltitrexed (Tomudex) and one patient received no therapy.

Chemotherapy was performed immediately after the thermoablation; if necessary, thermoablation was repeated in the interval between the further schedules.

Thermoablation

The procedure with RF treatment was performed by inserting, under US control, a single electrode needle into the tumour, up to a maximum of three times per treatment session, to ensure maximal lesion coverage, monitoring the treatment with US.

The electrode needle (20 cm long, 18 G, with a 2-3 cm-long exposed metallic tip) is connected to the generator designed to produce local tissue heating with the presence of RF current.

The tip of the electrode is also connected to a peristaltic pump, infusing constantly 0°C normal saline solution into the cooling lumen of the electrode needle, in order to maintain a tip temperature of 20°-25°C to prevent carbonization of the tissue.

Each treatment lasts 12 minutes, which is enough to obtain a correct necrosis area, shown on the US as an hyperechogenic zone.

The ablation is performed after local or general anaesthesia, according to the location and the diameter of the lesion and to the patient's compliance.

The patient's skin is pricked with a small lancet to facilitate the entry of the RF electrode needle.

An antibiotic therapy is given to the patient (ceftriaxon 1 g iv for 3 days), as well as a gastric protection (ranitidine 50 mg iv), the latter may be repeated if necessary in the following days.

After the treatment ketorolac (30 mg iv) is given, if necessary, to maintain analgesia. Coagulation and haemochrome control are performed 3 hours after the treatment.

The following day, hepatic, haemochrome and coagulation tests are conducted, as well as US abdominal examination.

Results

Totally we performed 57 treatments, of which:

- 6 intraoperative with laparotomy,
- 34 percutaneous in general anaesthesia,
- 17 percutaneous in local anaesthesia.

In 35 cases the treatment was performed with the introduction of the electrode needle in just one point of the lesion. In the other 22 cases, it was necessary to introduce the electrode needle in more than one point of the lesion (from 2 to 4 times) to obtain a suitable necrosis. The mean time of each treatment was 20 minutes (6-48 min).

Responses of the lesions

Forty-five of the 49 lesions are assessable, 4/49 did not reach the control at 1 month. The responses are shown in Table 1.

The most interesting results – to be discussed later, comparing them to the results in the literature – are those achieved at 6 months with complete response (CR) in 60% of cases and progression (PRO) in 31.5%.

Table 1 - Responses of the lesions

N. lesions	Control (months)	CR	PR	PRO
45	1	36 (80%)	6 (13.3%)	3 (6.6%)
42	3	39 (93%)	3 (7.1%)	0
38	6	23 (60%)	3 (7.8%)	12 (31.5%)
20	12	9 (45%)	1 (5%)	10 (50%)
9	18	8 (89%)	0	1 (11%)
5	24	3 (60%)	0	2 (40%)

Survival

All of the 37 treated patients are assessable for survival rate. Twenty-three of the 37 patients died with a mean survival of 19.5 (6-44) months: in 10/23 there was only liver PRO; in 6/23 there was only extra-liver PRO and in 7/23 there was both liver and extra-liver PRO.

The other 14 patients showed a mean follow-up period of 19.2 (0.4-43) months.

The median survival was 27 months (fig. 1).

Markers

The evaluation of tumour markers (CEA and CA19.9), studied at the beginning and during the treatment, did not prove reliable in detecting the local disease response, but it had instead a significant matching relationship with the pattern of the systemic disease.

Toxicity

The evaluation of the liver function showed an increase in the hepatic enzymes in most of the patients, more noticeably in those treated in general anaesthesia, with a normalization of the values at the following control, after one week.

No major adverse effects were observed as a result of the performance of the overall treatment.

The procedure was generally well tolerated by all of the patients.

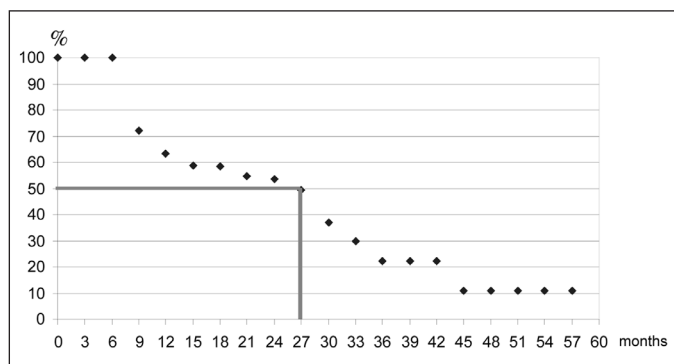


Fig. 1. Median survival.

Discussion

A large number of authors¹⁶⁻¹⁹ have reported the results of the RF ablation of liver tumours. Though encouraging, these studies have been limited, due either to the inclusion of patients with primary and secondary liver tumours or because of relatively short patient follow-up after therapy.

Our results are in line with those of the 1997 studies^{16,17}, for what concerns the response of the lesions at 6 months, when we have a CR in 60% of cases (52% obtained by Livraghi *et al*¹⁶) and 31.5% of PRO (34% obtained by Solbiati *et al*¹⁷).

Recently, the same authors have widened their case series, providing additional data, and achieving the largest of such case series, with the longest follow-up reported in the medical literature on the effects of RF ablation on patient survival²⁰.

Our results, both in terms of the response of the lesions and the survival of the patients, showed that RF is effective in the local control of metastatic disease, always when combined with different chemotherapy schedules.

Furthermore, RF appears to have several other advantages, being a precise procedure in the local targeted ablation, poorly invasive, well tolerated by the patients and not expensive.

References

- Robustelli della Cuna G, Gennari L. Neoplasie dell'apparato digerente. In Bonadonna G, Robustelli della Cuna G (ed). *Medicina Oncologica*, VI ed, 1999, 907-70.
- Bleiberg H, Rougier P, Wilke JH. *Management of colon rectum cancer*. London: Dunitz Ed, 1998.
- Daly JM, Kemeny NE. Metastatic cancer to the liver. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed). *Cancer - Principles and practice of oncology*, 5th ed, 1997, 2551-68.
- Cohen A, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon-rectum. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed). *Cancer - Principles and practice of oncology*, 5th ed, 1997, 1144-234.
- Gennari L, Doci R, Bignami P, *et al*. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82 (3): 377-81.
- Mainwaring P. Hepatic resection for colorectal cancer: a medical oncologist's view. *Proceeding of the 11th International Congress on anti-cancer treatment (Paris)*, 2001, 121-7.
- Nolsoe C. Percutaneous laser treatment of liver tumors. *International Congress on interventional ultrasound*. Denmark, Sept. 1996; A.
- Krishnamurthy VN, Casillas VJ, Latorre L. Radiofrequency ablation of hepatic lesions: a review. *Appl Radiol* 2003; 32 (10): 11-26.
- Kirgran DM, Guenther JM, Foshag LJ. Cryosurgical ablation of liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 35: A1479.
- Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases. Results of PEI in 14 patients. *Radiology* 1991; 179: 709-12.
- Labianca R, Pessi MA, Cascinu S, *et al*. La malattia metastatica: chemioterapia sistemica. In Zaniboni A (ed). *La terapia del carcinoma del colon-retto*. Milano: Medica Editoriale Diffusione Scientifica, 2000.
- Cunningham D, Blijham GH, Glimelius B, *et al*. Irinotecan (Campto), a new reference in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (suppl 5).
- DeGramont A, Vignoud J, Tournigand C, *et al*. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-FU48-continuous infusion in pre-treated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 214-9.
- Zalcberg JR, Cunningham D, Van Cutsem E, *et al*. Tomudex (ZD1694): a novel thymidylate synthetase inhibitor has substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 716-21.

15. Colucci G, Maiello E, Giuliani F. Lo stato dell'arte della chemioterapia del carcinoma coloretale avanzato. Atti I Congresso Nazionale di Oncologia Medica, Simposio Satellite, Roma, 1999: 4-7.
16. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, *et al.* Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202: 205-10.
17. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, *et al.* Hepatic metastases: percutaneous radiofrequency ablation with cooled tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-73.
18. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, *et al.* Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 759-68.
19. Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, *et al.* Clinical short term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177: 303-6.
20. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg NS, *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-66.

Doctor Thomas F. Mancuso (1912-2004)



Doctor Thomas F. Mancuso, a pioneer in occupational epidemiology and a recipient of the prestigious Ramazzini Award bestowed by the Collegium Ramazzini, died on 4th July 2004 at the age of 92. In a career that spanned more than 50 years, Dr. Mancuso did ground-breaking studies of workers exposed to aromatic amines, asbestos, chromium, beryllium, radiation, rayon and a host of other toxins, while making important contributions to the development of epidemiologic research methods.

His dedication to rigorous scientific investigation, combined with a fierce commitment to the health of workers, thrust him into several major scientific controversies.

As chief of the State of Ohio's Division of Industrial Hygiene from 1945 to 1962, Dr Mancuso directed several hundred investigations involving hazardous exposures and disease outbreaks. During this period, he conducted some of the first occupational cohort mortality studies in the United States, demonstrating that records collected by the US Social Security Administration¹² could be effectively used to conduct longitudinal mortality studies of worker cohorts. In 1960, the American Conference of Gov-

ernmental Industrial Hygienists (ACGIH) gave him their National Award of Merit "for his substantial contribution to the methodology of investigation of incidence of chronic occupational disease and for his outstanding administration of governmental industrial hygiene agencies".

In 1962, Thomas Mancuso was appointed Professor at the University of Pittsburgh School of Public Health, where he continued to conduct occupational mortality studies and develop epidemiologic methods. In 1969 he published studies showing elevated rates of lung cancer among beryllium-exposed workers^{3,4}. Further analyses by epidemiologists at the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) confirmed these findings, leading the US Occupational Safety and Health Administration (OSHA) to propose a workplace beryllium exposure standard⁵.

The beryllium industry did not agree with the categorization of their product as cancer causing and, with the assistance of the US Departments of Energy (which produced nuclear weapons) and Defense, was able to defeat the proposed standard. Subsequent scientific developments supported Dr Mancuso's research^{6,7}, and there is now a broad consensus in the scientific community that beryllium is a human carcinogen^{8,9}.

The remarkable long-term influence of Thomas Mancuso's work can also be seen in his studies on chromates. In 1951, in collaboration with his close friend and colleague Wilhelm Hueper, Mancuso published one of the first studies demonstrating excess risk of lung cancer among workers at an Ohio chromate manufacturing plant^{2,10}. In 1975, he published a follow-up of the mortality experience of these workers¹¹, and extended the follow-up one more time through 1993¹². In October 2004, more than fifty years after Dr Mancuso's original study, OSHA announced a proposal to regulate hexavalent chromium as a carcinogen, using Dr Mancuso's research in the justification and risk assessment analyses¹³.

He conducted studies in the 1960s on the cancer risks of Ohio rubber workers, at the time the centre of the rubber industry¹⁴⁻¹⁶. On the basis of his findings, Dr Mancuso advised the United Rubber Workers Union to negotiate for an industry-wide epidemiology programme, funded by a half cent per hour contribution by the workers. This fund paid for researchers at Harvard University and the University of North Carolina to do a series of illuminating studies on causes of disease and death among rubber workers.

Although he left government service for academia in 1962, Dr Mancuso refused to stay in the ivory tower. Once he moved to Pittsburgh, he immediately began to provide technical consultation to employers, unions and corporations whose employees

were exposed to hazardous materials. He became the medical consultant to the International Association of Machinists, writing a column in the union's newspaper that answered workers' questions about toxic exposures. These answers were compiled into the book "Help for the Working Wounded", published by the union and distributed to thousands of its members¹⁸.

One of the employers for whom Thomas Mancuso consulted was the Philip Carey Manufacturing Company, which produced asbestos pipe-covering. In 1963, he warned the manufacturer about the hazards of asbestos exposure. In response, his work with the company was terminated and his reports buried. These reports, however, served as key evidence in the subsequent litigation against the asbestos industry brought by workers with lung cancer and mesothelioma¹⁸.

Outside the occupational health community, Dr Thomas F. Mancuso is most known for his conflict with the US Atomic Energy Commission (AEC). As a result of his national prominence in occupational epidemiology, he was asked by the AEC in 1962 to conduct what was, at the time, the largest occupational cohort mortality study to date: an examination of radiation-related mortality among the more than 500,000 workers who designed, manufactured and tested nuclear weapons.

In 1974, the AEC put pressure on Dr Mancuso to repudiate findings by another researcher, Dr Samuel Milham of the Washington State Department of Health, of increased cancer risk among workers at the AEC's Hanford plutonium production facility. Although his own unpublished findings did not support that conclusion, Mancuso refused to endorse an AEC press release disputing the other study, because his findings were only preliminary. As a result, his AEC funding was terminated. The AEC's actions led to a congressional inquiry, focussing national attention on the conduct of epidemiology within the weapons complex. With the support of NIOSH, Thomas Mancuso continued his data analyses. In collaboration with British researchers Dr Alice Stewart and Dr George Kneale, he published several papers reporting elevated radiation-related cancer risk at Hanford^{19,23}.

In 2000, the US Congress passed legislation providing compensation benefits to nuclear weapons workers who developed illness following exposure to radiation, beryllium and other hazards. At the age of 90, Dr Mancuso contacted the US Department of Labor and offered to provide the data he collected decades earlier, to assist in identifying nuclear weapons workers who deserved compensation.

In addition to the citations by the Collegium Ramazzini and the ACGIH, the American Public Health Association Occupational Health and Safety Section gave Thomas Mancuso its 2002 Alice Hamilton Award, recognizing him as "*one of the true giants of occupational safety and health*".

Dr Mancuso is survived by Raffaella Mancuso, his wife of 61 years, his son Thomas P. Mancuso and daughters Margaret and Jo-Ellen Mancuso.

David Michaels

Department of Environmental and Occupational Health
The George Washington University School of Public
Health and Health Services, Washington, DC, USA

References

1. Mancuso TF, Coulter EJ. Methods of studying the relation of employment and long-term illness - cohort analysis. *Am J Pub Health* 1959; 49: 1525-36.
2. Mancuso TF. Methodology in industrial health studies: Social Security disability data and the medical care system. *Am J Ind Med* 1993; 23 (4): 653-71.
3. Mancuso TF, el-Attar AA. Epidemiological study of the beryllium industry. Cohort methodology and mortality studies. *J Occup Med* 1969; 11 (8): 422-34.
4. Mancuso TF, Keefe F. Asbestos and cancer. *Arch Environ Health* 1969; 18 (5): 859-60.
5. Occupational Safety and Health Administration. Proposed occupational safety and health standard for beryllium. *Federal Register* 1975; 40 (202): 48814-27.
6. Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1380-5.
7. Ward E, Okun A, Ruder A, *et al.* A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992; 22: 885-904.
8. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 58. Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon: IARC, 1993.
9. National Toxicology Program. Tenth Report on Carcinogens, 2002.
10. Mancuso TF. Mesotheliomas among railroad workers in the United States. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643: 333-46.
11. Mancuso TF. Consideration of chromium as an industrial carcinogen. Proceedings of International Conference on Heavy Metals in the Environment, Toronto, Canada, 27-31 Oct 1975; 343-56.
12. Mancuso TF. Chromium as an industrial carcinogen. Part I. *Am J Ind Med* 1997; 31 (2): 129-39.
13. Occupational Safety and Health Administration. Proposed rule: occupational exposure to hexavalent chromium. *Federal Register* 2004; 69 (191): 59306-474.
14. Mancuso TF, Ciocco A, el-Attar AA. An epidemiological approach to the rubber industry. A study based on departmental experience. *J Occup Med* 1968; 10 (5): 213-32.
15. Mancuso TF, Brennan MJ. Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J Occup Med* 1970; 12 (9): 333-41.
16. Mancuso TF. Problems and perspective in epidemiological study of occupational health hazards in the rubber industry. *Environ Health Perspect* 1976; 17: 21-30.
17. Mancuso TF. *Help for the Working Wounded*. Washington, DC: International Association of Machinists and Aerospace Workers, 1976.
18. Castleman BI. *Asbestos: medical and legal aspects*. New York: Aspen Publishers, 1996.
19. Mancuso TF, Stewart A, Kneale G. Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes. *Health Phys* 1977; 33: 369-85.
20. Kneale GW, Stewart AM, Mancuso TF. Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes. *Health Phys* 1979; 36 (1): 87.
21. Kneale GW, Mancuso TF, Stewart AM. Hanford radiation study III. A cohort study of the cancer risks from radiation to workers at Hanford (1944-77 deaths) by the method of regression models in life-tables. *Br J Ind Med* 1981; 38 (2): 156-66.
22. Kneale GW, Mancuso TF, Stewart AM. Identification of occupational mortality risks for Hanford workers. *Br J Ind Med* 1984; 41 (1): 6-8.
23. Kneale GW, Mancuso TF, Stewart AM. Job related mortality risks of Hanford workers and their relation to cancer effects of measured doses of external radiation. *Br J Ind Med* 1984; 41 (1): 9-14.



MILAN, ITALY 11-16 JUNE 2006

*“Renewing a century of commitment to healthy,
safe and productive working life”*

A century has passed since a group of occupational health physicians and scientists met in Milan in order to found the Permanent International Commission on Occupational Diseases – now the International Commission on Occupational Health – ICOH.

It will be the Congress of the Centenarian and the best efforts will be made to guarantee an efficient scientific and cultural programme taking into account the changes in working methods and consequent risks for health and at the same time attention will be drawn to the persistence in many regions of the world of working conditions that still cause well-known occupational diseases.



For further information:

- www.icoh2006.it
- Tel. +39 0250320110 – Fax +39 0250320111
- e-mail: sabrina.braiati@unimi.it

INDICE

Issue 1 - Bernardino Ramazzini - Biografia e Bibliografia
Pericle Di Pietro

Issue 2 - The Precautionary Principle - Implications for Research
and Prevention in Environmental and Occupational Health
P. Grandjean, M. Soffritti, F. Minardi, J.V. Brazier (Editors)

Issue 3 - Ban on asbestos in Europe - Messa al bando dell'amianto
in Europa
C. Bianchi, M. Soffritti, F. Minardi, J.V. Brazier (Editors)



ISSUE 1 BERNARDINO RAMAZZINI - BIOGRAFIA E BIBLIOGRAFIA
PERICLE DI PIETRO - 20 €

ISSUE 2 THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE IMPLICATIONS FOR RESEARCH AND PREVENTION IN ENVIRONMENTAL AND OCCUPATION HEALTH
P. GRANDJEAN, M. SOFFRITTI, F. MINARDI, J.V. BRAZIER (EDITORS) - 25 €

ISSUE 3 BAN ON ASBESTOS IN EUROPE
MESSA AL BANDO DELL'AMIANTO IN EUROPA
C. BIANCHI, M. SOFFRITTI, F. MINARDI, J.V. BRAZIER (EDITORS) - 18 €

European Journal of Oncology

Official Organ of the Italian Society
of Tumours (SIT)
Prevention, Diagnosis, Therapy

title (titolo)	
European Journal of Oncology Giornale Europeo di Oncologia	
notes (note)	
ISSN	1128-6598
Issues/year	4
Periodicità	Trimestrale
Language	Italian-English
Lingua	Italiano-Inglese

Subscription rates (prezzi abbonamenti)					
	Individual (Privati)			Institution (Istituzioni)	
	Italy	Europe	out of Europe Air Mail	Italy and Europe	out of Europe Air Mail
Annual subscription (Abb. annuo)	52,00 EURO	65,00 EURO	76,00 EURO	78,00 EURO	88,00 EURO
Back Numbers (Arretrati)					
Single Issue (Numero singolo)	19,00 EURO	24,00 EURO	28,00 EURO	28,00 EURO	32,00 EURO
Complete Year (Annata compl.)	62,00 EURO	78,00 EURO	91,00 EURO	84,00 EURO	106,00 EURO
Special Issues (Num. speciali)	Issue 1 <input type="checkbox"/> Issue 2 <input type="checkbox"/> Issue 3 <input type="checkbox"/>			number of copies	

I WOULD LIKE TO:

- SUBSCRIBE TO THE "EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY" YEAR
- RECEIVE THE FOLLOWING ISSUES OF "RAMAZZINI LIBRARY"
- ISSUE 1 ISSUE 2 ISSUE 3

PLEASE SEND THE ISSUES TO:

MR/DR/PROF.

ADDRESS N

TOWN

POSTAL CODE COUNTRY

E-MAIL

PHONE/FAX

(IF ITALIAN) CODICE FISCALE E PARTITA IVA (MANDATORY):

PAYMENT MAY BE MADE:

BY CHECK N°

BY BANK TRANSFER intested to
Mattioli 1885 spa Via Coduro 1/B, 43036 Fidenza (PR),
Bank: Cassa di Risparmio di Parma e Piacenza, Ag. 3 di Fidenza;
cod. IBAN: IT 39 S 06230 65732 000094186751
cod. BIC: CRPPIT2P487

BY CREDIT CARD: VISA MASTERCARD

CARD NUMBER

EXPIRY DATE

CARDHOLDER'S NAME (IN CAPITAL LETTERS):

SIGNATURE

Mattioli 1885 CASA EDITRICE
VIA CODURO 1/B
43036 FIDENZA (PR)



Bernardino Ramazzini Biografia e Bibliografia

Pericle Di Pietro

Primo volume della collana "Ramazzini Library". Dedicata a Bernardino Ramazzini (biografia e bibliografia), riconosciuto fondatore della Medicina del Lavoro, è opera del Professor Pericle Di Pietro, illustre conoscitore della vita, delle opere e dell'eredità culturale del grande Maestro carpigiano. Il testo esce in lingua italiana e in traduzione inglese ed è illustrato da alcune figure che riproducono in maniera essenziale la documentazione originale.

Details	ISBN
Anno	2000
Pagine	144
Formato	volume in brossura stampato nel formato di cm 21,5 x 28
Prezzo	Euro 20,00 (Lire 38.725)
Collana	Ramazzini Library
Issue	1

Presentazione

Il Giornale Europeo di Oncologia pubblica questa monografia dedicata a Bernardino Ramazzini (biografia e bibliografia) (GEO/EJO Library, Vol. 1), ad opera del Professor Pericle Di Pietro, illustre conoscitore della vita, delle opere e della eredità culturale del grande Maestro carpigiano. Questa monografia era stata richiesta all'illustre studioso dal Collegium Ramazzini (1).

Il testo esce in lingua italiana e in traduzione inglese (2), ed è illustrato da alcune figure che riproducono in maniera essenziale una documentazione originale.

I Direttori Scientifici della Rivista sono profondamente grati al Professor Di Pietro per l'impegno profuso a scrivere un testo, che certamente rimarrà un punto di riferimento nella storiografia di Bernardino Ramazzini.

Il contributo di Ramazzini rappresenta una grande pietra miliare nella storia della medicina. Ramazzini non solo è il riconosciuto fondatore della Medicina del Lavoro; è anche Colui che con precisione ha indicato che molte malattie sono di origine esogena e perciò prevenibili, e che ha introdotto con assoluta originalità e con forza il concetto che "Longe praestantius est praeservare quam curare, sicut satius est tempestatem praevidere ac illam effugere quam ab ipsa evadere", cioè che "è di gran lunga più conveniente prevenire che curare, poiché è più agevole prevedere la malattia ed evitarla, che liberarsi da essa".

La lezione di Ramazzini rimane oggi di grande attualità come capita per l'opera dei grandi pionieri che hanno anticipato la storia.

Le ragioni per cui una rivista di oncologia, come è la nostra, ha ritenuto opportuno, ed anzi un suo compito preciso, pubblicare la monografia "Bernardino Ramazzini" sono molteplici.

Innanzitutto i tumori sono oggi una malattia in larga misura di origine esogena: infatti la dimensione epidemiologica che essi hanno assunto nei nostri tempi è dovuta, oltre che all'invecchiamento delle popolazioni, anche all'inquinamento ambientale e agli stili di vita, caratteristici dell'era industriale.

Inoltre nell'attuale scenario molte delle popolazioni a maggiore rischio di cancro sono proprio categorie di lavoratori dell'industria.

Ancora, siccome molti tumori sono causati da agenti esogeni e quindi rimovibili, essi rappresentano un esempio emblematico di malattia per il controllo della quale la prevenzione rappresenta il maggiore e più incisivo intervento.

Non va dimenticato, infine, il contributo specifico di Ramazzini all'Oncologia, con quella che può essere considerata storicamente la prima ricerca "epidemiologica eziologica" oncologica, e cioè l'osservazione di un aumento del rischio di cancro mammario nelle monache, anticipando così di circa due secoli e mezzo l'evidenza scientifica che il rischio mammario è strettamente connesso alla storia riproduttiva e ormonale della donna e, in maniera più specifica, che le nullipare rappresentano una fascia di popolazione a maggiore rischio.

Cesare Maltoni
Direttore Scientifico della Fondazione
Europea Ramazzini e
Segretario Generale del Collegium Ramazzini

(1) Il Collegium Ramazzini, fondato nel 1983 da un gruppo di ricercatori di vari paesi, fra cui il Prof. Irving J. Selikoff, che ne fu il primo Presidente, è un consesso accademico costituito da un numero chiuso di 180 membri (Ramazzini Fellows), eletti all'unanimità dal Consiglio Direttivo, fra i maggiori esperti sui rapporti fra modelli di sviluppo, ambiente, risorse e salute dei lavoratori e più in generale del genere umano.

(2) La Direzione Scientifica del Giornale Europeo di Oncologia esprime un sentito ringraziamento a Ralph Nisbet che ha curato la traduzione inglese, riproducendo il testo originale con grande fedeltà, nel contenuto e nella forma.

Indice

Presentazione di Cesare Maltoni 7

Parte prima: Biografia

1. Dalla nascita alla cattedra 9
2. Professore a Modena 13
3. Professore a Padova 17
4. Malattie e morte 19
5. Iconografia 21
6. Lo scienziato e l'uomo 26

Parte seconda: Opere

1. Orazioni accademiche 33
2. Ricerche di carattere geofisico 37
3. Il Trattato sulle malattie dei lavoratori 42
4. Scritti degli ultimi anni 48
5. Scritti polemici 51
6. Scritti letterari 52
7. Opera omnia 53

Parte terza: Documenti e Bibliografia

1. Documenti 55
2. Bibliografia 61
 A. Opere di Bernardino Ramazzini 61
 B. Scritti su Bernardino Ramazzini 62



The Precautionary Principle Implications for Research and Prevention in Environmental and Occupational Health

*P. Grandjean, M. Soffritti, F. Minardi,
J.V. Brazier (Editors)*

Secondo volume della collana "Ramazzini Library". Raccoglie gli atti del Congresso Internazionale "Il Principio di Precauzione: implicazioni per la ricerca e la prevenzione nella medicina ambientale del lavoro", svoltosi a Bologna il 23 e 24 ottobre 2002, promosso dal Collegium Ramazzini, dalla Regione Emilia-Romagna, dall'European Environmental Agency e dalla Fondazione Ramazzini.

Details	ISBN: 88-86235-80-1
Anno	2003
Pagine	248
Formato	volume in broccura stampato nel formato di cm 17 x 24
Prezzo	Euro 25,00 (Lire 48.407)
Collana	Ramazzini Library
Issue	2

Collegium Ramazzini - Final Draft Statement

The Precautionary Principle: implications for research and policy making

The Collegium Ramazzini endorses the use of the Precautionary Principle for protecting human health and sustainability of the environment. The Precautionary Principle embodies and operationalises the axiom that it is better to be safe than sorry. It brings foresight and transparency to situations with high stakes, uncertain scientific evidence, and disputed values, but where decisions on policy are needed before additional knowledge can be generated. The Precautionary Principle re-invigorates the public health tradition requiring that we do no harm.

Past successes of precaution include the introduction of safe drinking water to major cities in Western Europe and North America decades before elucidation of the germ theory of disease. These actions saved millions of lives. The more recent banning of lead additives in petrol before full appreciation of the health impacts resulted in reductions of up to 90% in paediatric blood concentrations of this toxic metal.

Failures to take precautionary action, despite early warnings, have resulted in severe harm to human health and the environment. Examples include asbestos, ionizing radiation, lead, mercury, some pesticides, polychlorinated biphenyls, tobacco, and the chlorofluorocarbons that damage the ozone layer. Public and occupational health practitioners have often applied preventive measures, but these are not necessarily precautionary. For example, stopping asbestos use and exposure in 2003 is preventive, but hardly precautionary, given that we have known for many decades about the impacts of asbestos on health. In contrast, restricting asbestos exposure in the early decades of the previous century would have been both preventive and precautionary. While precautionary actions are generally reversible, failure to take precautionary action may cause irreversible harm.

Current regulatory practice permits the marketing of many products and technologies on the assumption that they cause no unacceptable harm, thus placing the burden of proving harm on public authorities. Under the Precautionary Principle, by contrast, products and technologies must be assessed to show that they are acceptably safe before they are introduced for use, as is currently the case for most pharmaceuticals and pesticides. If already in use, safety may need to be reassessed, taking into account worst-case scenarios, emerging scientific knowledge and all potential direct and indirect impacts. This approach places the burden of demonstrating safety on those responsible for introducing products and technologies.

The Precautionary Principle uses the best available science as an input to public policy-making. However, sound policy depends not only on good science and technology, but also on other values such as the moral imperative to preserve health, life and the environment. The Precautionary Principle provides a framework for achieving transparent, democratic processes that take these dimensions into consideration in developing policies.

An impediment to precaution is that the scientific community typically requires strong evidence of an adverse finding before “crying wolf” about an agent or an exposure. The frequent insistence that a link between exposure and disease be established with strict statistical confidence presumes the innocence of hazards until there is very strong evidence of harm, and it creates a culture of scientific caution that is more highly focused on avoiding “false positives” than “false negatives”. With this anti-precautionary attitude, science preserves its authority and enhances the impact of the alarms that it raises. However, because absence of proof is not a proof of absence, these positions need explicitly to be recognised and reconciled in light of the overall health and environmental issues at stake.

At a recent conference, the Collegium Ramazzini, in collaboration with the World Health Organization (WHO), the United States’ National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS), and the European Environment Agency (EEA) explored the different methods and goals of science and policy-making and the implications of the Precautionary Principle for better research, training and prevention. An urgent need was demonstrated for striking a better balance between good science and the protection of public health.

Therefore, the Collegium Ramazzini calls for:

- Revision and expansion of the agendas of public health agencies at all levels to increase emphasis on precaution and primary prevention as tools for preventing disease.
- Increased allocation of resources to support research, training, education and policy analysis in primary prevention, with major investment in developing better instruments to assess the potential harms and benefits of products and technologies, both new and old.
- Dissemination of information about potential impacts of products and technologies, and development of better methods of two-way communication between scientists and decision-makers, including the public, who have the right to know about the potential hazards to which they may be exposed, about the uncertainties in science, and about how these uncertainties are managed.
- Increased incentives for the timely contribution, and penalties for the non-production, of adequate information about hazards and their prevention by those responsible for the products and technologies.
- Application of more sensitive health and environmental surveillance programs aimed at the early detection of any unwanted consequences from products and technologies.

Preface

By his effort over the millenia, man has surely been the motor driving what is called “development”, by which we mean productive growth, technological progress, innovation, welfare and availability of goods.

Human effort on this planet of ours has been the chief factor determining the quality of the environment in which man has lived. In its turn, the quality of the environment has conditioned the gamut of pathologies that have progressively set in and, as a result, the state of human health.

But whereas man in the past ages had to defend himself from nature’s aggressions in order to survive on the planet, nowadays, if he is to go on living, and above all give future generations a chance of doing so, he must take steps to protect nature from himself.

Such positive action will only be possible if one bears in mind certain inescapable starting assumptions: 1) our planet is in all likelihood unique as a biological scenario; 2) it is finite and so are its raw material and environmental resources; 3) there is a legitimate escalation in human demands.

But if such assumptions cannot be gainsaid, we must ask ourselves: is the current development model compatible with finite resources and legitimate growing human demands? And if the current development model is not compatible, what other form might it take and, above all, how might this be achieved?

To answer these questions we must rise above the ambiguities and irresponsibilities upon which our present development model is based, namely:

- first, that of taking it for granted that the answers to the main problems are essentially technological, economic and political in nature;
- second, that of assuming this development model to be unique, or at least a lesser evil, and that only its internal mechanisms may be adjusted, while the overall design of it cannot be changed, not to mention replaced by alternative models;

– lastly, the failure to recognize that what we hail as progress and creative expression by modern man has brought with it an artificial expansion of production and consumerism, aptly summed up in the fad for “disposable” wares.

Under the social, economic and political impact of the problem of reconciling development, environment and health, dare we claim nowadays to possess the right cognitive tools to guide our decisions towards so-called compatible development? The answer may be yes. We do today possess a lot of scientific tools which can be used to predict (rather than observing later) the effects of development strategies which are mainly (though not entirely) geared to maximizing profits and petty group interests.

One classic case is the long-term carcinogenicity trials on experimental animals to identify carcinogens. When properly planned and conducted, above all when closely reproducing human exposure scenarios, such trials can give precise indications as to agent carcinogenicity and environmental risks conditions, the time-scale being relatively short (2-3 years). The results of such studies can be extrapolated to man, in both qualitative and quantitative terms, and thus form the most effective instrument for predicting the carcinogenic hazard of such agents.

Safeguarding the environment, public health and the quality of life is a planet-wide issue, an integral part of any strategy to achieve a more physiological development model, harbouring resources whilst more fairly satisfying the legitimate claims of the whole world population.

It is quite true that many mistakes have been made, many disasters caused: our society today is justly disoriented. But all is lost? Certainly not. If man takes the situation in hand, without leaving the initiative to egoism or letting things slide, there is clearly hope.

Science can make an important contribution, bringing about a change of course.

But science must be free to identify the problems, set priorities, decide its own programmes, assess the results as they come in; above all it must establish relations with society, and society must make use of its contribution. These relations, however, must not undermine its independence: in other words, the relationship is one of interaction and interdependence, not dependency.

Is all feasible? Maybe it is, probably the time is ripe. At all events, we must strive to think the answer is yes.

In this context, the Precautionary Principle approach to governing the regaining of a just equilibrium between development, environment and health represents an adequate approach augured by many.

The Collegium Ramazzini is grateful to Professor Philippe Grandjean for promoting and organizing the Workshop on the “Precautionary Principle: implications for research and prevention in environmental and occupational health”. This has reviewed what scientific basis we possess today for properly applying the Precautionary Principle to safeguarding the environment and public health.

The Collegium Ramazzini is also grateful to the Emilia-Romagna Region, the European Environmental Agency, the Ramazzini Foundation, the World Health Organization, the National Institute of Environmental Health Sciences, the National Institute of Occupational Safety and Prevention, the Regional Agency for Health Prevention and Environmental Protection in the Emilia-Romagna Region, the Province of Bologna and the Municipality of Bentivoglio, as well as to industry. Our thanks to all of them for their generous support.

Morando Soffritti
European Ramazzini Foundation of Oncology and
Environmental Sciences, Bologna, Italy

Indice

The Precautionary Principle: implications for research and policy making	7
Collegium Ramazzini, Final Draft Statement	
Preface	9
M. Soffritti	
Opening remarks	11
P.J. Landrigan	
Opening remarks	13
G. Tampieri	
Implications of the Precautionary Principle for public health practice and research	17
P. Grandjean	

The Precautionary Principle, epidemiology and the ethics of delay	21
E.D. Richter and R. Laster	
Some legal implications of the Precautionary Principle: improving information-generation and legal protections	31
C.F. Cranor	
On being careful what we wish for: some difficulties with operationalizing the Precautionary Principle	53
D. Ozonoff	
The Precautionary Principle, science and human health protection	61
M. Martuzzi and R. Bertollini	
The Precautionary Principle: implications for risk management strategies	67
A. Saltelli and S. Funtowicz	
Incorporating science, technology, fairness, and accountability in environmental, health and safety decisions	81
N.A. Ashford	
On the even greater need for precaution under global change	93
C.L. Soskolne	
Methodologic implications of the Precautionary Principle: causal criteria	103
D.L. Weed	
Research implications of science-informed, value-based decision making	109
J. Dowie	
Commentary: the rôle of toxicology in prevention and precaution	119
E.K. Silbergeld	
Multidisciplinary research: strategies for assessing chemical mixtures to reduce risk of exposure and disease	133
W.A. Suk and K. Olden	
Values, errors, and precautions	143
H.L. Needleman	
Negative and non-positive epidemiological studies	149
O. Axelson	
Redefining the confidence interval	157
J.C. Bailar III	
Underestimation of risk due to exposure misclassification	165
P. Grandjean, E. Budtz-Jørgensen, N. Keiding and P. Weihe	
The importance of type II error and falsifiability	173
H. Matsuda	
The Precautionary Principle and statistical approaches to uncertainty	185
N. Keiding and E. Budtz-Jørgensen	
Implications of the Precautionary Principle: is it a threat to science?	193
B.D. Goldstein and R.S. Carruth	
Commentary: barriers and opportunities to changing the research agenda to support precaution and primary prevention	203
J.A. Tickner	
Children as a vulnerable population	217
P.J. Landrigan	
Asbestos in developing countries: magnitude of risk and its practical implications	221
T.K. Joshi and R.K. Gupta	
Major concerns in developing countries: applications of the Precautionary Principle in Ecuador	231
R. Harari A., R.F. Morales and H. Harari F.	
Comparison of Bayesian-utilitarian and maximin principle approaches	237
P. Comba, M. Martuzzi and C. Botti	
Risk communication and the Precautionary Principle	241
M. Biocca	



Ban on asbestos in Europe

*C. Bianchi, M. Soffritti, F. Minardi,
J.V. Brazier (Editors)*

Terzo volume della collana "Ramazzini Library". Raccoglie gli atti del Congresso Internazionale "Ban on asbestos in Europe - Messa al bando dell'amianto in Europa", svoltosi a Monfalcone nel febbraio del 2003, promosso dal Collegium Ramazzini, dalla Lega Italiana per la lotta contro i tumori (sezione di Gorizia), dal comune di Monfalcone e con il patrocinio della Regione Friuli Venezia Giulia.

Details	ISBN: 88-86235-89-5
Anno	2004
Pagine	104
Formato	volume in broccura stampato nel formato di cm 17 x 24
Prezzo	Euro 18,00 (Lire 34.853)
Collana	Ramazzini Library
Issue	3

Proceedings of the Conference "Ban on asbestos in Europe": presentation

Atti del Convegno "Ban on asbestos in Europe": presentazione

The Proceedings of the Conference on asbestos in Europe, held in Monfalcone in 2003, are published at a time of great relevance in European history. Starting in May 2004, the European Union will enlarge eastwards so that it will include a large part of our micro-continent. Huge problems, cultural as well as economic and political, will have to be faced and resolved. The asbestos problem may be considered as a paradigm. Europe is affected by an epidemic of tumours induced by asbestos. Of such an epidemic it is not easy to predict the end. Asbestos consumption reached a peak in Europe in the 1970s. Since the mean latency periods of asbestos-related mesothelioma are about 50 years, a further worsening of the situation has to be expected over the next decades. Furthermore the diagnosis of mesothelioma is seldom timely and the results of treatment are still usually disappointing.

Asbestos legislation in Europe has been extremely heterogeneous. Once again the serious delays have demonstrated that scientific knowledge and political decisions run on parallel tracks. However, the most worrying factor is that the asbestos tragedy does not seem to have taught any lessons. The uncontrolled use of substances, the carcinogenic effect of which is well known continues, as does the use of substances whose long-term effects are completely unknown. Increasing risks are encountered in the sector of physical agents (e.g. electromagnetic fields), and the destruction of the environment continues.

Even in the case of asbestos, the European Union presents itself as a virtuous brother, whose example should be followed. However, there are some macroscopic exceptions. Still in the year 2000, Greece was the first among the "minor" asbestos producers, and the mineral was still used in the Iberian peninsula. Moreover, recent estimates show that, even in the virtuous European Union, great attention does not seem to be devoted to occupational cancer.

The contributions published in this book are not only a presentation and a discussion of scientific, historic, and legislative data. They are also a further call to change the course of events.

The asbestos tragedy has been the result of a series of mistakes. It is not by chance that the call comes from an area such as Monfalcone: an area, where a majority of families have a member struck by asbestos-related diseases. A large number of people exposed to asbestos over the last decades, now healthy, remain at high risk for asbestos disease. A campaign for the surveillance of this population has already been started. But the aim of the research is to identify ways of neutralizing the asbestos present in the tissues of a large number of people.

Gli Atti del Convegno sull'amianto in Europa, svoltosi a Monfalcone nel 2003, vengono pubblicati in un momento di grande portata storica. Dal maggio 2004 l'Unione Europea si ingrandirà verso est in modo da comprendere larga parte del nostro microcontinente. Immensi problemi culturali, economici e politici, dovranno essere affrontati e risolti. Il problema amianto può essere considerato un paradigma significativo. L'Europa è coinvolta da un'epidemia di tumori indotti dall'amianto, epidemia di cui non è facile prevedere la fine. I consumi di amianto hanno toccato il vertice in Europa negli anni '70 dello scorso secolo. Poiché i tempi medi di incubazione del mesotelioma da amianto si aggirano sui 50 anni, è da attendersi un peggioramento della situazione nei prossimi decenni. Inoltre per questo tumore la diagnosi non riesce ad essere tempestiva e la terapia rimane per lo più deludente.

La legislazione sull'amianto nel continente è stata estremamente disomogenea. Si sono verificati gravi ritardi, dimostrando ancora una volta che le conoscenze scientifiche e le decisioni politiche viaggiano su binari paralleli. Ma l'elemento più preoccupante è che la tragedia amianto sembra non aver insegnato niente. L'uso incontrollato di sostanze di cui si conosce l'effetto cancerogeno continua, come pure continua l'uso di sostanze di cui si ignorano del tutto gli effetti a lungo termine. Rischi sempre maggiori si incontrano nel campo degli agenti fisici (p.es. campi elettromagnetici) e continua lo scempio dell'ambiente.

Anche nel caso dell'amianto l'Unione Europea si presenta come un fratello virtuoso, del quale bisogna seguire l'esempio. Ma con qualche vistosa eccezione. Nel 2000 la Grecia era ancora il capofila tra i "piccoli" produttori di amianto e il minerale era ancora in uso nella penisola iberica. Inoltre anche nella virtuosa Unione Europea sembra non si presti molta attenzione ai tumori professionali, come recenti stime dimostrano.

I contributi riuniti in questo volume non sono solo un'esposizione e una discussione di dati scientifici, storici, legislativi. Sono anche un ulteriore richiamo ad invertire la rotta.

La tragedia amianto è stata il risultato di una sequenza di errori. Non è casuale che il richiamo venga da un'area come quella di Monfalcone: una zona dove la maggioranza delle famiglie ha avuto un proprio membro colpito da malattie asbesto-correlate. Un gran numero di persone esposte negli ultimi decenni e attualmente sane rimane ad alto rischio per malattie da amianto. Una campagna per la sorveglianza di tale popolazione è già stata avviata. Ma l'obiettivo della ricerca è individuare vie attraverso le quali neutralizzare l'amianto presente nei tessuti di un gran numero di persone.

Claudio Bianchi
Centre for the Study of Environmental Cancer, Italian League against Cancer,
Monfalcone (GO), Italy

Indice

Presentation / Presentazione

C. Bianchi 5

Asbestos disease and legislation in the United Kingdom / Malattie da amianto e legislazione nel Regno Unito

L. Kazan-Allen 7

Asbestos exposure and asbestos-related diseases in Croatia / Esposizione ad amianto e malattie ad esso correlate in Croazia

M. Šarić 17

Asbestos use and its consequences in Slovenia / Utilizzo dell'amianto in Slovenia e sue conseguenze

M. Dodič Fikfak 25

General problems related to asbestos exposure in Poland / <i>Problemi generali relativi all'esposizione ad amianto in Polonia</i>	
N. Szeszenia-Dabrowska, U. Wilczynska	33
Malignant mesothelioma in the Cancer Registry of the Friuli Venezia Giulia Region, Italy, 1995-1998 / <i>Il mesotelioma maligno nel Registro Tumori della Regione Friuli Venezia Giulia, 1995-1998</i>	
G. Vicario, S. French, E. Bidoli	43
Malignant mesothelioma of the pleura in Monfalcone, Italy: a 23-year monitoring in an area at high incidence / <i>Il mesotelioma maligno della pleura a Monfalcone: 23 anni di monitoraggio in un'area ad alta incidenza</i>	
C. Bianchi, A. Brollo, L. Ramani, T. Bianchi	49
Imaging-based screening in workers with asbestos exposure: new possibilities / <i>Screening basato sulla diagnostica per immagini nei lavoratori esposti ad amianto: nuove possibilità</i>	
C. Procacci†, S. Minniti, L. Romeo, M. Gobbi	59
Low-dose spiral CT screening in asbestos-exposed workers: an Alpe Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary group study (ATOM 002) / <i>Screening con TC spirale a bassa dose di radiazioni in lavoratori esposti ad amianto: studio dell'Alpe Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary group (ATOM 002)</i>	
G. Fasola, F. Barbone, T. Zanin, S. Meduri, P. Casseti, G. Pignata, M. Melato, C. Rieppi, A. Troilo, G. Pilati, D. Spazzapan, V. De Pangher, M. Aita, C. Rossetto, A. Follador, A. Scogna, O. Delicati, T. Ceschia, A. Morelli, F. Grossi, O. Belvedere	65
Prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma / <i>Risultati prospettici del trattamento trimodale del mesotelioma maligno pleurico</i>	
V. Pagan, A. Busetto, P. Fontana, O. Nascimben, G. Pizzi	71
The global campaign to ban asbestos / <i>Campagna globale per la messa al bando dell'amianto</i>	
L. Kazan-Allen	77
The asbestos ban in the world: the rôle of the Collegium Ramazzini / <i>La messa al bando dell'amianto nel mondo: il ruolo del Collegium Ramazzini</i>	
M. Soffritti, F. Belpoggi, F. Minardi, M. Padovani, J.V. Brazier	83
The origin and rôle of an international organisation: the International Agency for Research on Cancer (IARC) / <i>Origine e ruolo di un'organizzazione internazionale: l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC)</i>	
L. Tomatis	97

INFORMATION AND INSTRUCTIONS TO AUTHORS

INFORMATION

The European Journal of Oncology publishes contributions in the various areas of oncology: biology, epidemiology, pathology and clinical medicine.

Contributions may be in the form of:

- editorials;
- general reviews;
- original studies and research;
- clinical case reports;
- brief communications;
- letters to the Editors.

The official languages of the journal are Italian and English.

Acceptance of contributions for publication is subject to review by referees chosen from experts in the various fields. The Editors may require modifications to manuscripts, as suggested by the referees, and all adjustments necessary to maintain homogeneity of style in the journal. Editorials and critical reviews may be solicited by the Editors, or submitted without request. In all cases they must adhere to the instructions to Authors, and will be submitted to referees like other contributions.

Publications, once accepted, belong to the journal. No papers, or substantial parts thereof, may be published in other journals or books, without written permission from the Publisher.

The European Journal of Oncology assumes no responsibility for statements and opinions advanced by contributors to the journal.

INSTRUCTION FOR MANUSCRIPTS

Mailing

Manuscripts must be sent to the Editorial Office (at the Cancer Research Centre, Bentivoglio) in THREE HARD COPIES AND ON DISKETTE. Texts must be written in Word 6 (or earlier versions) for Windows or Mac and sent on floppy discs or CDs. Floppy discs or CDs must be labelled as follows: author's first name, surname and address and software used.

In the covering letter to the Editorial Staff, all relations that might raise a conflict of interests for the Authors with reference to the topic of the report must be clearly stated.

Texts

Texts must be typewritten or printed, double or triple-spaced, on good quality, 8.5 x 11 inch, white paper, with a margin of at least 1 inch.

Pages must be numbered sequentially.

EDITORIALS, GENERAL REVIEWS AND ORIGINAL STUDIES AND RESEARCH

Title page. The first page of the manuscript should contain the following information: 1) title of the report, in English and Italian; 2) complete Authors' names; 3) name of institution in which the work was done; 4) acknowledgments of collaboration and research support; 5) name and address of the Authors to whom communications regarding the manuscript should be directed and by whom reprints may be requested; and 6) running title of 45 characters or less.

Abstract. The page(s) following the title page is/are to contain an abstract of 250 words or less, with the following headings: 1) aim; 2) materials and methods, or patients and methods; 3) results; 4) conclusions. For all articles the abstract must be prepared in English and Italian, the first version being the one in the language in which the text is written.

Key words. These must be indicated after the abstract, in both languages, and must not exceed 5 in number.

Text. In the text the various sections must be clearly defined in the following order: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions. This is not the case for editorials and general reviews.

References. These should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. The list of references should be typed on separate sheets and numbered following the citation order, in accordance with the examples hereunder reported.

Bibliography style

Journal report, up to 3 Authors:

Sheibani K, Battifora H, Burke J. Antigenic phenotype of malignant mesotheliomas and pulmonary adenocarcinomas. *Am J Pathol* 1986; 123: 212-9.

Journal report, more than 3 Authors:

Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, *et al.* Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37

Complete book:

Selikoff IJ, Lee DHK. Asbestos and disease. New York: Academic Press, 1978.

Chapter of book:

Freedman AS, Nadler LM. Non-Hodgkin's lymphomas. In Holland JF, Breast RC J, Morton DL, *et al*: Cancer Medicine, IV Ed, 2. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, 2757-95.

Chapter of book that forms the proceedings of a meeting:

Lipkin M. Current knowledge of the cancer latent period. Chemoprevention strategies during colonic cancer development. In Maltoni C, Soffritti M, Davis W. International Forum, The Scientific Bases of Cancer Chemoprevention, Amsterdam: Excerpta Medica, 1996, 61-71.

Abstract:

Abeloff MD, Gray R, Tarmey DC, *et al*. Randomized comparison of CMFPT versus CMFPT/VATHT and maintenance versus no maintenance tamoxifen in premenopausal, node positive breast cancer. An ECOG study. Proc Am Soc Clin Oncol 1991; 10, 43: abstr 47.

Supplement:

Elison LO, Ekberg L. Ifosfamide, doxorubicin, vincristine, and etoposide in small cell lung cancer. Semin Oncol 1995; 22 suppl 2: 15-7.

Editorial:

Morrow M. The natural history of ductal carcinoma in situ: implications for clinical decision making. Cancer 1995; 76: 1113-5 (editorial).

Letter to the Editor:

Peat IM, Madden FJF. Neurological assessment of high grade astrocytomas following high dose radiotherapy as sole treatment. Clin Oncol 1995; 7: 273 (letter).

Scientific or technical report:

Akutsu T. Total heart replacement device - Bethesda (MD): National Institute of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No.: NIH-NHLI-69-2185-4

Newspaper article:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Aug 7; Sect. A:2 (col. 5).

Tables. Tables must be typewritten or printed separately on one or more sheets, and must be numbered progressively, at the top left, in arabic numerals, and as such quoted in the text. Each table must have a title heading, which must appear at the top, near the identification number. Legends should include specifications or abbreviations, and should be listed at the bottom of the table, identified with small letters. Tables should be inserted in the manuscript after the text and references.

Figures. Graphs, diagrams, drawings and photographs, macro and micro, are to be indicated as figures and identified with progressive arabic numerals as a separate category. The size should not be larger than that of journal pages, and further reduction may be necessary. Pictures must be of a high technical quality, must be sent unmounted and should not be retouched. On the back of each figure, the name of Authors, the progressive number and an indication of top and bottom should be lightly pencilled. Legends to figures should be collected, double-space typewritten or printed, on one or more pages, under the page title FIGURES. All legends to figures and the figures themselves must be inserted in the manuscript after the tables.

Files must be saved on PC or MAC formatted floppy discs, CDs or ZIP discs. Images must be saved as single files in 10x15 cm format. *DRAWINGS-GRAPHS-DIAGRAMS* (black & white) must have an 800 dpi resolution and must be saved in BMP (bit map) or TIFF format. *RADIOGRAPHIES* (shades of grey) and digital images (full colour) must have a 300 dpi resolution and they must be in JPEG format with medium compression.

CASE REPORTS

The text should follow the indications given for articles on original research and studies. The manuscript should have its various sections identified, i.e.: introduction, general data on cases, illustration of cases, discussion and conclusions.

BRIEF COMMUNICATIONS

Communications should deal with issues of particular originality and topicality. They must be double-space typewritten or printed, and not exceed 3 pages of text, without including references, tables or figures. The sequence of sections of the report (which however should not be labelled), references, tables and figures should follow the instructions given for the articles on original studies and research. If accepted, brief communications will be given special priority in publication.

LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor are welcome, and if their content is appropriate will be published. Letters must be double-space typewritten or printed, and should not exceed 2 pages. The letter should have a title and be signed by the Author, who must also state his/her affiliation. Letters should also include references (few and specific).

PROOF READING

The Authors will be sent galley proofs and are asked to correct typesetting errors. Minor changes are allowed: any Author making undue alterations to proofs will be charged with the cost. The galley proofs must be returned within 5 days from receiving them.

REPRINTS

Reprints should be requested by order form, which will be sent with the galley proofs. The same order form indicates the cost of reprints, which varies according to the number of pages and the number of copies requested. Readers who wish to obtain a reprint of an article appearing in the European Journal of Oncology, should contact the Author, at the address given on the first page of the article.

ANNOUNCEMENTS

Announcements of meetings, conferences and similar, which may be of interest to readers of the European Journal of Oncology, should be sent to the Editorial Staff at least 4 months before the event. A fee is charged for each announcement, and the cost will be based on the length of the announcement. Further details may be obtained by contacting the Publisher directly.

PUBLICITY

The European Journal of Oncology publishes advertisements dealing with fields of interest for the Readers. For ethical reasons, advertisements are submitted to the approval of the Editors. Enquiries concerning economic and administrative aspects should be directed to the publisher Mattioli 1885 - Casa Editrice.

TRANSFER OF AUTHOR COPYRIGHT

Please include a signed release of copyright to European Journal of Oncology with your manuscript. Include the title of the article being submitted, as well as the date. Include the signature of coauthors.

Il Giornale Europeo di Oncologia, Organo Ufficiale della Società Italiana Tumori (SIT)/Prevenzione, Diagnosi e Terapia, è promosso dalla **Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini"** via Guerrazzi, 18 - 40125 Bologna, Italia
 telefono: per l'Italia 051/237286 - per l'estero 0039/051/237286
 fax: per l'Italia 051/2911679 - per l'estero 0039/051/2911679
 e pubblicato presso la:

Mattioli 1885 - Casa Editrice

via Coduro, 1/B - 43036 Fidenza (PR) - Italia
 telefono: per l'Italia 0524/84547 - per l'estero 0039/0524/84547
 fax: per l'Italia 0524/84751 - per l'estero 0039/0524/84751

Tutta la corrispondenza editoriale deve essere indirizzata a:

Redazione Giornale Europeo di Oncologia

Centro di Ricerca sul Cancro,
 Castello di Bentivoglio, Via Saliceto 3, 40010 Bentivoglio (Bologna), Italia
 telefono: per l'Italia 051/6640650-6640143 - per l'estero 0039/051/6640650-6640143
 fax: per l'Italia 051/6640223 - per l'estero 0039/051/6640223

Tutta la corrispondenza amministrativa va invece inviata alla Mattioli 1885 - Casa Editrice. Il Giornale Europeo di Oncologia viene inviato gratuitamente ai Soci della SIT in regola con le quote associative.

La rivista esce con periodicità trimestrale

INFORMAZIONI E ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI

Il Giornale Europeo di Oncologia pubblica contributi nei vari settori dell'oncologia: biologia, epidemiologia, patologia e clinica.

I lavori possono essere sotto forma di:

- editoriali;
- riviste generali;
- studi e ricerche originali;
- resoconti di casi clinici;
- comunicazioni brevi;
- lettere ai Direttori.

Le lingue ufficiali della rivista sono l'italiano e l'inglese.

L'accettazione per la pubblicazione dei lavori è subordinata al giudizio di revisori, scelti fra studiosi dell'argomento di volta in volta trattato. La Direzione si riserva di richiedere eventuali modifiche indicate dai revisori, e di apportare quelle che sono necessarie per mantenere una omogeneità di stile nella rivista. Editoriali e riviste critiche possono essere richiesti dalla Direzione della rivista, o essere inviati senza richiesta. In ogni caso devono essere preparati secondo le istruzioni per gli Autori, e verranno sottoposti ai revisori come tutti gli altri contributi.

Le pubblicazioni accettate diventano di proprietà della rivista. I lavori, o parti sostanziali di essi, non potranno essere pubblicati in altre riviste o libri, senza permesso scritto dell'Editore.

Il Giornale Europeo di Oncologia non assume alcuna responsabilità per affermazioni ed opinioni enunciate nel giornale dagli Autori.

ISTRUZIONI PER I MANOSCRITTI

Invio

I testi completi devono essere inviati alla Redazione (presso il Centro di Ricerca sul Cancro, Bentivoglio), in TRE COPIE CARTACEE E SU DISCHETTO. I testi inviati su supporto informatico devono essere in Word 6 (o versione inferiore) per Windows o Mac su dischetti o CD. Il dischetto o CD va etichettato con: nome e cognome, indirizzo dell'autore e indicazione del programma utilizzato.

Nella lettera di accompagnamento devono essere specificate le relazioni che possono porre conflitti di interesse per gli Autori in riferimento al contenuto dell'articolo.

Stesura

I testi devono essere dattilografati o stampati, a doppio o triplo spazio, su carta bianca di buona qualità, di cm 29,5 x 21, con un margine di almeno cm 2,5.

Le pagine devono essere numerate sequenzialmente.

EDITORIALI, RIVISTE GENERALI E STUDI E RICERCHE ORIGINALI

Pagina con titolo. La prima pagina del manoscritto deve contenere le seguenti informazioni: 1) titolo del lavoro, in italiano e in inglese; 2) nome per esteso degli autori; 3) nome dell'istituzione in cui la ricerca è stata fatta; 4) riconoscimenti per le collaborazioni e per i supporti economici della ricerca; 5) nome e indirizzo dell'autore a cui vanno indirizzate le comunicazioni relative al lavoro, e a cui vanno richiesti gli estratti; e 6) titolo abbreviato di testa che non deve superare i 45 caratteri.

Riassunto. Alla pagina con titolo segue un riassunto di massimo 250 parole, con i seguenti titoli: 1) finalità; 2) materiali e metodi o casistica e metodi, ecc; 3) risultati; 4) conclusioni. Per tutti gli articoli, il riassunto va preparato sia in lingua italiana che in lingua inglese, in pagine successive, mettendo per prima versione quella nella lingua in cui è scritto il testo.

Parole chiave. Vanno indicate dopo i riassunti nelle due versioni in misura non superiore a 5, in italiano ed in inglese.

Testo. Il lavoro deve avere chiaramente identificate le varie sezioni, e cioè nell'ordine: introduzione, materiali e metodi o equivalenti, risultati, discussione, conclusioni. Questa suddivisione non è necessaria per gli editoriali e le riviste generali.

Bibliografia. Le voci bibliografiche dovranno essere numerate in ordine di citazione ed il numero riportato nel testo tra parentesi. Tutta la bibliografia citata dovrà essere dattiloscritta su fogli separati e numerata secondo l'ordine di citazione, secondo gli esempi riportati di seguito.

Stile della bibliografia

Articolo in rivista, fino a 3 autori:

Sheibani K, Battifora H, Burke J. Antigenic phenotype of malignant mesotheliomas and pulmonary adenocarcinomas. *Am J Pathol* 1986; 123: 212-9.

Articolo in rivista, più di 3 Autori:

Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, *et al.* Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37

Libro completo:

Selikoff IJ, Lee DHK. Asbestos and disease. New York: Academic Press, 1978.

Capitolo di libro:

Freedman AS, Nadler LM. Non-Hodgkin's lymphomas. In Holland JF, Breast RC J, Morton DL, *et al.* Cancer Medicine, IV Ed, 2. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, 2757-95.

Capitolo di libro che costituisce gli atti di un convegno:

Lipkin M. Current knowledge of the cancer latent period. Chemoprevention strategies during colonic cancer development. In Maltoni C, Soffritti M, Davis W. International Forum, The Scientific Bases of Cancer Chemoprevention, Amsterdam: Excerpta Medica, 1996, 61-71.

Abstract:

Abeloff MD, Gray R, Tarmey DC, *et al.* Randomized comparison of CMFPT versus CMFPT/VATHT and maintenance versus no maintenance tamoxifen in premenopausal, node positive breast cancer. An ECOG study. Proc Am Soc Clin Oncol 1991; 10, 43: abstr 47.

Supplemento:

Elison LO, Ekberg L. Ifosfamida, doxorubicin, vincristine, and etoposide in small cell lung cancer. Semin Oncol 1995; 22 suppl 2: 15-7.

Editoriale:

Morrow M. The natural history of ductal carcinoma in situ: implications for clinical decision making. Cancer 1995; 76: 1113-5 (editorial).

Lettera all'Editore:

Peat IM, Madden FJF. Neurological assessment of high grade astrocytomas following high dose radiotherapy as sole treatment. Clin Oncol 1995; 7: 273 (letter).

Resoconto scientifico o tecnico:

Akutsu T. Total heart replacement device - Bethesda (MD): National Institute of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No.: NIH-NHLI-69-2185-4

Articolo di giornale:

Rosenberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Aug 7; Sect. A:2 (col. 5).

Tabelle. Le tabelle devono essere dattiloscritte o stampate, ciascuna in un foglio o più fogli separati, e vanno numerate progressivamente, in alto a sinistra, con numeri arabi (e come tali citate nel testo). Ogni tabella va illustrata con un titolo che deve comparire in testa a fianco del numero di identificazione. Eventuali legende, che devono comprendere anche la specificazione delle abbreviazioni, vanno posizionate ai piedi della tabella, e identificate con lettere minuscole. Le tabelle vanno inserite nel lavoro dopo il testo e la bibliografia.

Figure. I grafici, gli schemi, i disegni, le foto (microfoto o macrofoto) vanno denominati come figure, e vanno identificate con numeri arabi, progressivamente, come un'unica categoria. Le loro dimensioni devono tenere conto di quelle della rivista, pur considerando l'eventualità di riduzioni. Le fotografie devono essere di alta qualità tecnica, e vanno inviate non montate né ritoccate. In ciascuna fotografia sul retro, leggermente a matita, vanno scritti il nome dell'Autore ed il numero progressivo, e indicata la base. Le legende delle figure vanno riportate, in un foglio o più fogli a parte, dattilografate o stampate a doppio spazio, sotto il titolo di pagina FIGURE. Tutte le legende delle figure e le figure stesse vanno inserite dopo le tabelle.

Per quanto concerne il supporto informatico, i files devono essere salvati su dischetto, CD o ZIP formattati PC o MAC. Le immagini vanno salvate come singolo file in formato di 10x15 cm. I *DISEGNI-GRAFICI-DIAGRAMMI* (tratti bianco/nero) devono avere una risoluzione di 800 dpi ed essere salvati in formato BMP (bit map) o TIFF. Le *RADIOGRAFIE* (scala di grigio) e le immagini digitali (colore) devono avere una risoluzione di 300 dpi ed essere in formato JPEG con compressione media.

RESOCONTI SU CASI CLINICI

I testi devono essere preparati secondo le indicazioni fornite per gli articoli su studi e ricerche originali. Il resoconto deve avere chiaramente identificate le varie sezioni, e cioè: introduzione, materiali e metodi, dati generali sulla casistica, illustrazione della casistica, discussione e conclusioni.

COMUNICAZIONI BREVI

Le comunicazioni devono riguardare contributi di particolare novità ed attualità. Devono essere dattiloscritte o stampate in doppio spazio, e non devono essere più lunghe di 3 pagine, escludendo bibliografia, tabelle e figure. La sequenza delle sezioni (che tuttavia non vanno evidenziate), la bibliografia, le tabelle e le figure devono uniformarsi alle stesse istruzioni fornite per gli articoli su studi e ricerche originali. Se accettate, le comunicazioni brevi avranno una speciale priorità nella pubblicazione.

LETTERE ALL'EDITORE

Le lettere all'Editore sono ben accette e, se il loro contenuto è interessante, vengono pubblicate. Le lettere devono essere dattiloscritte o stampate in doppio spazio, non devono essere più lunghe di due pagine. L'Autore deve proporre un titolo, e deve sottoscrivere, indicando anche l'istituzione di appartenenza. La lettera può fare riferimento a voci bibliografiche, che devono essere contenute nel numero ed essere assolutamente specifiche.

CORREZIONE DELLE BOZZE

Gli Autori riceveranno le bozze per la lettura e la correzione degli errori di stampa. In sede di bozze sono ammesse soltanto minime modifiche del dattiloscritto: gli Autori che apporteranno eccessive modificazioni devono sostenerne il costo. Le bozze corrette devono essere inviate alla Redazione entro 5 giorni dal loro ricevimento.

ESTRATTI

Gli estratti dei lavori devono essere richiesti con l'apposito modulo, che viene inviato insieme alle bozze. Nello stesso modulo è indicato il costo degli estratti a seconda del numero delle pagine e del numero di copie. Coloro che desiderano avere estratti di un articolo comparso sul Giornale Europeo di Oncologia devono richiederlo all'Autore di riferimento, all'indirizzo indicato nella prima pagina del testo.

ANNUNCI

Gli annunci di convegni, congressi e simili, che possono interessare i Lettori del Giornale Europeo di Oncologia, possono essere inviati alla Redazione, almeno quattro mesi prima dell'evento. Gli annunci sono pubblicati a pagamento, ed il costo varierà a seconda della lunghezza dell'annuncio. Per ulteriori dettagli rivolgersi alla Casa Editrice Mattioli.

PUBBLICITÀ

Il Giornale Europeo di Oncologia pubblica inserzioni pubblicitarie inerenti a settori di interesse per i Lettori. La pubblicazione degli annunci pubblicitari è sottoposta ad approvazione dei Direttori della rivista. Per gli aspetti economici ed amministrativi rivolgersi alla Mattioli 1885 - Casa Editrice.

TRASFERIMENTO DEL COPYRIGHT

Si prega di accludere al manoscritto una dichiarazione di cessione del copyright al Giornale Europeo di Oncologia. Citare il titolo dell'articolo, la data di invio e il nome di tutti i co-autori con le firme autografe.