

EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GIORNALE EUROPEO DI ONCOLOGIA

Organo Ufficiale
della Società
Italiana Tumori
SIT

Prevenzione, Diagnosi, Terapia

Official Organ of
the Italian Society
of Tumours
SIT

Prevention, Diagnosis, Therapy

Direttori Scientifici / Scientific Editors

LEONARDO CALDAROLA
Torino, Italia/*Turin, Italy*

CESARE MALTONI†
Bologna, Italia/*Italy*

Comitato Scientifico / Scientific Committee

JOHN CHRISTIAN BAILAR III
Chicago, IL, USA

TULLIO BATTELLI
Ancona, Italia/*Italy*

VANNI BELTRAMI
Roma, Italia/*Italy*

EMILIO BOMBARDIERI
Milano, Italia/*Italy*

SALVATORE CARIELLO
Salerno, Italia/*Italy*

GIUSEPPE COLUCCI
Bari, Italia/*Italy*

MASSIMO CRESPI
Roma, Italia/*Rome, Italy*

ANDERS ENGLUND
Solna, Svezia/*Sweden*

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

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

JAMES E. HUFF
Research Triangle Park, NC, USA

LINDA C. KOO
New York, NY, USA

OLE KRONBORG
Odense, Danimarca/*Denmark*

JOSEPH LADOU
San Francisco, CA, USA

PHILIP J. LANDRIGAN
New York, NY, USA

MASSIMO LOPEZ
Roma, Italia/*Rome, Italy*

FRANCESCO MORINO
Torino, Italia/*Turin, Italy*

ANTONIO MUSSA
Torino, Italia/*Turin, Italy*

MARIO NANO
Torino, Italia/*Turin, Italy*

COSTANZO NATALE
Foggia, Italia/*Italy*

ANNA PALAZZINI
Bologna, Italia/*Italy*

HÉLÈNE SANCHO-GARNIER
Montpellier, Francia/*France*

FIorenzo STIRPE
Bologna, Italia/*Italy*

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

EDOARDO TRIGGIANI
Palermo, Italia/*Italy*

GUIDO TUVERI
Trieste, Italia/*Italy*

Redazione / Editorial Staff

DONATA CARRETTI (Redattore Capo/Head Editor)

IORELLA BELPOGGI
MAURIZIO DI BISCEGLIE

FRANCO MINARDI
ANNA PALAZZINI

LAURA PIERI
MORANDO SOFFRITTI
DANILA VALENTI

Redattore Tecnico / Technical Editor

JILL V. BRAZIER

Direttore Responsabile / Journal Director

FEDERICO CIONI



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



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*

INDICE/CONTENTS

VOLUME 8 - N. 2 - 2003

EDITORIALE / EDITORIAL

The fight against cancer: the need to reorient the approach / La lotta contro i tumori: necessità di riorientare l'approccio

J.C. Bailar

75

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

SEDI ANATOMICHE / ANATOMIC SITES

Stomaco / *Stomach* (C16.9)

Metallothionein as a tumour marker in gastric cancer / La metallothioneina, un marker tumorale nel carcinoma gastrico

L. de Prado, M.C. Martin Mateo and J. Rabadán

77

Il carcinoma primitivo del moncone gastrico: esperienza relativa a 69 casi / Primary carcinoma of gastric stump: a case series of 69 patients

F. Minni, G. Giorgetti, E. Guerra, N. Marrano, A. Morganti, G. Viti e D. Marrano

81

Trattamento chirurgico del cancro dello stomaco nell'anziano / Surgical treatment of gastric cancer in the elder

L. De Santis, A. Bruttocao, B. Martella, C. Militello e O. Terranova

85

Polmone / *Lung* (C34.9)

Efficacia e tollerabilità della vinorelbina in pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule / Efficacy and tolerability of vinorelbine in elderly patients with non small cell lung cancer

R. Bettini e M. Gorini

91

Mammella / *Breast* (C50.9)

Test genetico per il tumore mammario ereditario: qual è l'interesse nella popolazione? / Genetic testing for hereditary breast cancer: what interest in the general population?

M. Bruno, S. Tommasi, A. Cicoria, M. Rinaldi, A. Paradiso e F. Schittulli

95

Phase II trial with a new corticosteroid regimen for the prevention of fluid retention in advanced breast cancer patients treated with docetaxel / Studio di fase II con un nuovo regime di corticosteroidi nella prevenzione della ritenzione di liquidi nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato trattato con docetaxel

A. Panetta, E. Amaducci, A. Ferrari, R. Maccaferri, V. Pajetta, S. Gambini and M.L. Geminiani

99

ARGOMENTI GENERALI / GENERAL TOPICS

Measurements of granular ultrafine bio-durable particles for workplace protection / Misurazione delle particelle bio-durevoli granulari ultrafini per la protezione nei luoghi di lavoro
K. Rödelsperger, S. Podhorsky, B. Brückel, D. Dahmann, G.D. Hartfiel and H.-J. Woitowitz 103

Il trattamento chirurgico conservativo in oncologia / Conservative surgical treatment in oncology
C. Natale, G. Ciavarella, F. Cianci, M. Lombardi, M.G. di Corcia e F. Natale 113

Neoplasie maligne in pazienti precedentemente trattati con roentgenterapia per lesioni benigne / Malignant neoplasms in patients previously treated with roentgentherapy for benign lesions
M. Portaluri, G. Giuliano, S. Bambace e G. Nardella 123

CASI CLINICI / CLINICAL CASES

Fegato / Liver (C22.0)

Iperplasia focale nodulare del fegato. Valutazioni istologiche ed istogenetiche / Focal nodular hyperplasia of the liver. Histological and histogenetical evaluations
M. Accardo 127

Pleura / Pleura (C38.4)

Lipoma pleurico. Descrizione di due casi / Pleural lipoma. Report of two cases
G. Serio, A. Scattone, A. Pennella, C. Giardina, T. Valente e M. Loizzi 133

SIT Società Italiana Tumori
XXIX Congresso Nazionale S.I.T.

approccio multidisciplinare
nella
prevenzione
diagnosi
e cura
in oncologia

Presidenti del Congresso
Paolo Manente - Pierluigi Zorat

Castelfranco Veneto
9-11 ottobre 2003
Teatro Accademico

corso per infermieri
professionali
in oncologia
Castelfranco Veneto
10-11 ottobre 2003
Sala Congressi Hotel Fior

PROGRAMMA PRELIMINARE

www.keycongress.com

The fight against cancer: the need to reorient the approach

La lotta contro i tumori: necessità di riorientare l'approccio

John C. Bailar

Department of Health Studies, University of Chicago, IL, USA

Summary

Age-adjusted mortality rates should be considered the most reliable parameter for the evaluation of the progress in cancer control. In the developed countries these rates rose until the early 1990s, then they began to slowly decline. This decline relates to lung cancer in men, due to the reduction in tobacco smoking, cancer in children and other common neoplasias, such as breast, colon-rectum, cervix, stomach and prostate cancers, due to improved treatments, but most of all to changes in incidence and to screening programmes. Eur. J. Oncol., 8 (2), 75-76, 2003

Key words: cancer, epidemiology, mortality

How should we measure progress in controlling cancer? Possible statistical measures include incidence rates, mortality rates, case survival, morbidity (as a result of either the disease or the treatment), changes in risk factors for cancer (such as a decrease in the prevalence of smoking), increases in knowledge about the disease, and many other things. Each of these has some value that is not included in the others. For a general assessment of progress, however, I prefer the mortality rate – that is, the number of deaths from cancer (or specific forms of cancer) per 100,000 population, with an adjustment to a standard population (direct age adjustment), so that rates from different places or different times can be fairly compared. The age-adjusted mortality rate is familiar, easy to understand, generally available, focussed on the outcome that is of greatest interest and importance to the public, and – most important – not subject to serious bias from changes in diagnostic methods, screening programmes, and medical fashions and inter-

Riassunto

I tassi di mortalità aggiustati per età dovrebbero essere considerati il parametro più affidabile per valutare i progressi nel controllo dei tumori. Nei paesi sviluppati questi tassi sono aumentati fino all'inizio degli anni '90, poi hanno cominciato a diminuire lentamente. Questa riduzione riguarda il carcinoma polmonare nei maschi, in seguito alla riduzione del fumo di tabacco, i tumori infantili ed altri tumori frequenti, come quelli della mammella, del colon-retto, della cervice, dello stomaco e della prostata, grazie ai progressi terapeutici, ma soprattutto a variazioni di incidenza ed a programmi di screening. Eur. J. Oncol., 8 (2), 75-76, 2003

Parole chiave: cancro, epidemiologia, mortalità

ests. While there are certainly errors in reporting deaths from cancer, the errors are less common than for most other causes of death, and there is little reason to think that the errors have changed much for several decades.

Age-adjusted cancer mortality rates (all sites combined) rose quite steadily and regularly throughout the developed nations of the world until the early 1990s, then began to decline. This trend is clearly visible in the rates for the United States, Italy, and many other developed countries. The decline is generally slow (less than 1% per year), but very welcome. It is important to understand the reasons for the decline, so that it can be accelerated. I will now focus on trends in the United States, which I know best, but the general pattern seems to hold in many other countries. All age adjustments are to the US population in 2000, and the data come from the National Cancer Institute web site.

In the US, age-adjusted mortality for all cancers combined reached a peak of 214.0 per 100,000 people in 1992 (276.4 in men and 175.0 in women). In 1999 (the most recent year for which rates are available), mortality was 252.6 in men (a sharp drop from 1992) and 169.6 in women (almost unchanged). Thus, one must look at data for men and women separately to understand

Pervenuto/Received 6.2.2003 - Accettato/Accepted 6.3.2003
Indirizzo/Address: Prof. John C. Bailar, 2101 Connecticut Avenue, N.W., Apt 8, Washington, DC 20008, USA

what has been happening. There was very little change during the last year of this interval, but several more years will be needed to tell whether the decline will resume or not.

The biggest single change is the reduction of lung cancer mortality in men from 88.1 in 1992 to 77.2 in 1999, a decrease of more than 12% in seven years. This is quite clearly a result of the long battle against tobacco use, which caused many men to give up smoking cigarettes (or to not start) some 20 to 30 years ago. Unfortunately, many women began to smoke at about the same time; their increase in deaths from lung cancer from 38.8 to 40.7 erases much of the gain in men. It is well known that lung cancer is much less important than other lethal effects of tobacco, especially on the cardio-vascular system, and that these effects diminish very rapidly after the smoker quits smoking. A worldwide commitment to reduce smoking in adults, and to prevent the start of smoking in children, would pay great dividends in future years.

Another important change is the reduction of mortality from cancer in children. The decline in cancer mortality in the population as a whole began first in persons under the age of 20 years, and has been largest (as a percent of the initial value) in young adults and children, with progressively smaller decreases in older and older age groups. Indeed, there is evidence that cancer risks continue to rise in the oldest Americans. However, cancer in children is uncommon, and has little effect on death rates in the general population. Many persons have speculated that the early and sharp drop in cancer deaths in children is a result of the different nature of cancer at those ages, or greater resistance and ability to withstand treatment, or the concentration of treatment of children in a small number of highly skilled medical centres, or other matters, but no specific reasons have been firmly established.

Among women, mortality from breast cancer has fallen from 31.7 to 27.0, perhaps from a combination of better treatment, including prevention of recurrences, and screening for early disease. These figures reflect a 13% decrease in women over the age of 50 and a 24% decrease at younger ages where the risk of breast cancer is much smaller. A downward trend in mortality from cancer of the prostate (from 39.1 to 31.9) may be a result of screening (the PSA test), but a decline is also seen in countries where PSA screening is not widely used.

Reasons for a drop of 11% in mortality from colorectal cancer (from 23.7 to 21.1) are not clear, but may include important ele-

ments of changes in incidence, screening, and improved treatment. Cervical cancer continues to decline as a result of screening plus changes in incidence (possibly related to changes in life style). Mortality from stomach cancer is also declining, worldwide, as a result of changes in incidence, though reasons for the change are not known.

Trends in these and other cancers show a clear pattern. The biggest changes in cancer mortality (including a few increases) come from changes in incidence, including the results of efforts to prevent the disease, and screening to promote early diagnosis. Treatment has produced some benefits, especially for cancer in children, but accounts for a smaller part of the downward trend in cancer mortality. Cancer must be seen as a public health problem, not just a medical problem.

Of course, death is not the only serious consequence of cancer. Both the disease and its treatment may have important effects through the remaining lifespan of the patient, even in those who seem to be cured. The benefits of modern methods of palliation are hard to measure, but they are clearly very great. Cancer patients now live better and longer than they used to, even when they cannot be cured, and this must be counted as a success of the worldwide effort to conquer the disease. However, the increasing numbers of survivors often have continuing problems with nerve damages from chemotherapy, new cancers secondary to the treatment, amputations and disfigurement, and other matters. Children seem to be especially susceptible to such effects, and more research is needed on ways to improve their quality of life. Survival was the first goal, and most children now survive, but we must now give great effort to reductions in the residual effects of both the disease and the treatment.

What is the lesson here? Decades of effort (and publicity) devoted to progress in treatment have not been reflected in the realities of clinical medicine. It is no longer clear that there are wonderful new cancer treatments just waiting to be discovered. Imagine where we might be today if we had put that effort into research on prevention and, perhaps to a lesser extent, screening. It is not too late to make the needed changes in our research priorities.

Note on statistical references

The data are extrapolated from the National Cancer Institute website <http://nci.nih.gov>

Metallothionein as a tumour marker in gastric cancer

La metallothionina, un marker tumorale nel carcinoma gastrico

Laura de Prado*, Maria C. Martin Mateo* and Josè Rabadán**

* Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Valladolid, Spain

** Surgery Unit, University Hospital, Valladolid, Spain

Summary

Plasma levels of metallothionein were determined in patients with gastric cancer in a preoperative condition. This protein was isolated from the plasma of 15 patients by thermoprecipitation and molecular exclusion chromatography, purified by ion exchange chromatography in a saline gradient, identified by acrylamide gel sodium dodecyl sulphate (SDS) and finally evaluated by atomic absorption, since this protein presents the property of binding 17 moles of silver per mole of protein. The results were compared with a control group of blood donors. Metallothionein levels were higher in patients than in controls. This could be due to an overexpression of this protein in patients with a high degree of activation of the gene that codes for the protein. This protein could, therefore, function as a tumour marker. Eur. J. Oncol., 8 (2), 77-80, 2003

Key words: metallothionein, oxidative stress, free radicals, metals

Introduction

Metallothionein is a protein with a molecular weight of about 6000 daltons, containing 25% cysteine^{1,2}. Its synthesis is induced by heavy metals such as silver, mercury, cadmium, copper and zinc^{3,6}. This ability to bind metals makes it a detoxifying as well as an antioxidant agent, because the elimination of metals that are catalysts of free radicals inhibits their auto-oxidation. Metallothionein can be present in several isomorphous forms^{5,7}; its expres-

Riassunto

I livelli plasmatici di metallothionina sono stati determinati su pazienti con carcinoma gastrico in attesa di intervento. Questa proteina è stata isolata dal plasma di 15 pazienti mediante termoprecipitazione e cromatografia ad esclusione molecolare, purificata mediante cromatografia a scambio ionico in gradiente salino, identificata mediante gel acrilamidico di sodio dodecil solfato (SDS), ed infine valutata mediante assorbimento atomico, dato che tale proteina ha la proprietà di legare 17 moli di argento per mole di proteina. I risultati sono stati confrontati con un gruppo di controllo costituito da donatori di sangue. I livelli di metallothionina sono risultati più alti nei pazienti che nei controlli. Ciò potrebbe essere dovuto ad una maggior espressione della proteina nei pazienti con un alto grado di attivazione del gene che la codifica. Questa proteina potrebbe quindi funzionare come marker tumorale. Eur. J. Oncol., 8 (2), 77-80, 2003

Parole chiave: metallothionina, stress ossidativo, radicali liberi, metalli

sion can be related with cell proliferation during the development of several carcinomas. In some kinds of tumours it is expressed in the earlier stages, while in others in advanced stages⁸. Metallothionein expression increases in intestinal and pancreatic cancer, while its concentration decreases in breast cancer⁹. It appears to have a strong resistance to anticancer drugs such as cisplatin¹⁰. Due to its overexpression in gastric and intestinal cancer, metallothionein could play an important rôle as a tumour marker.

Material and methods

The study was performed on 15 blood samples of donors, obtained from the blood donor unit of the University Hospital of Valladolid, and on blood samples from 15 patients waiting for

Pervenuto/Received 28.6.2002 - Accettato/Accepted 30.1.2003

Indirizzo/Address: Dr. Maria C. Martin Mateo, Dept. de Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid, Calle Real de Burgos, Valladolid, Spain - E-mail: mcmartin@biocel.uva.es

surgery, supplied by the Surgery Department of the same hospital.

The procedure is described in detail.

Separation of blood sample from red blood cells by simple centrifugation

Samples from donors and patients were collected. These were placed in a vial to which 4 drops of heparin (anticoagulant) were added for conservation. Samples were transferred to a test-tube and submitted to simple centrifugation at 3000 rpm for approximately 4 minutes. In this way, two phases were obtained; the supernatant was removed and frozen to be analysed later.

Thermoprecipitation of interferents

The plasma was thawed and its volume determined. A double volume of buffer A (Tris-HCl 100 mM at pH 7.8) was added; the mixture was homogenized by shaking, then it was frozen at -80°C for 24-48 hours. The plasma was subjected to a thermal shock (100°C). The separation of precipitated from non-precipitated proteins was obtained by ultracentrifugation at 16000 rpm for 10 minutes in a JA-20 rotor at 0°C . In the supernatant, metallothionein and other proteins were found, then separated using the following techniques.

Molecular exclusion chromatography

Sephadex gel G-75 was used for the stationary phase and Tris-HCl 10 mM at pH 7.8 for the mobile phase. After having put all the fractions in a collector, absorbance was measured at 254 nm in a quartz cuvette with a spectrophotometer. The peak obtained represents the proteins with a molecular weight within the 6000-8000 dalton range, and include metallothionein. Molecular exclusion chromatography was done on all samples from patients and donors.

Ion exchange chromatography

In our study, we used DEAE Sephadex gel A-25. A saline gradient was set up by using two connected beakers one of which contained buffer B and the other a solution of 1 M NaCl (this increasing gradient goes from a 100 mM saline concentration to a 0.5 M concentration). The absorbance of each tube was measured in a quartz cuvette at 254 nm with a spectrophotometer. The chromatograms obtained are shown and the corresponding peaks are recorded. Afterwards the samples were dialyzed and lyophilized.

Dialysis

The fractions obtained were introduced in the dialysis membranes that were then closed. These were submerged in a precipitation beaker containing distilled water and left for 24 to 48 hours with continuous shaking (magnetic shaker). After molecular exclusion chromatography and ionic exchange chromatography, dialysis was performed as a previous step to lyophilization.

Lyophilization

This procedure was performed after dialysis and as a previous step to electrophoresis and Lowry's method.

Lowry's method

This method was used to quantify the total concentration of plasmatic proteins. It was performed on all the selected fractions before molecular exclusion chromatography and before and after ion exchange chromatography.

Electrophoresis

After lyophilization of the sample following ion exchange chromatography, the protein was isolated and characterised by electrophoresis, performed on a plate with vertical descending development.

Preparation of gels. The following solutions were prepared: monomer solution (30% T 2.7% C); buffer solution of separator gel (running) 1.5 M Tris-HCl pH 8.8; buffer solution of condensing gel (stacking) 0.5 M Tris-HCl pH 6.8; 10% solution of sodium dodecyl sulphate (SDS); 10% persulphate ammonium solution (PSA); buffer tank solution (3 g of Tris-HCl, 14.4 g of glycine, 1 g of SDS, 1 litre of distilled water, pH adjusted to 8.3 with HCl)

The electrophoresis was carried out using a discontinuous medium.

Preparation of samples. The samples obtained after lyophilization were resuspended in the minimum possible amount of distilled water. A buffer solution of mercaptoethanol was prepared while the sample was maintained for 90 seconds in a waterbath at 100°C .

The electrophoresis development, with a constant intensity of 20 mA for each plate, was monitored by incorporating a coloured marker that was added to the sample buffer (bromophenol-blue). After the bands had appeared in the gel, the displacement of each band is measured from the separator gel and the RF is calculated.

To identify the metallothionein and determine its molecular weight, a purified sample of metallothionein from rabbit liver and a sample of standard proteins of known molecular weight were used, to draw up a calibration slope in order to determine the molecular weight of the unknown proteins.

Silver saturation method¹¹

The following solutions were prepared: 0.25 M saccharose; 0.5 M glycine at pH 8; 9.27 mM AgNO_3 (0.0157 g of AgNO_3 in 10 ml of 0.5 M glycine); 200 μl of blood plasma were dispensed into Eppendorf tubes together with 800 μl of 0.25 M saccharose (solution 1); 400 μl of solution 1 were mixed with 0.5 M glycine (400 μl) and homogenized by shaking (solution 2); 0.5 ml of AgNO_3 at a concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were added.

The mixture was incubated at room temperature for 5 minutes. 100 μl of haemoglobin were added (obtained by starting from 100°C in a water bath after which the samples were placed in ice to reduce the solubility); the samples were centrifuged at 10000 rpm for 10 minutes; the pellet of supernatant was separated and 100 μl of haemoglobin added; the samples were thermoprecipitated again at 100°C and put in ice; the samples were centrifuged again at 10000 rpm for 10 minutes; the supernatant was collected and the pellet dissolved. The concentration of silver was estimated by submitting the samples to atomic absorption; the calibration slope was constructed from the known silver concentrations.

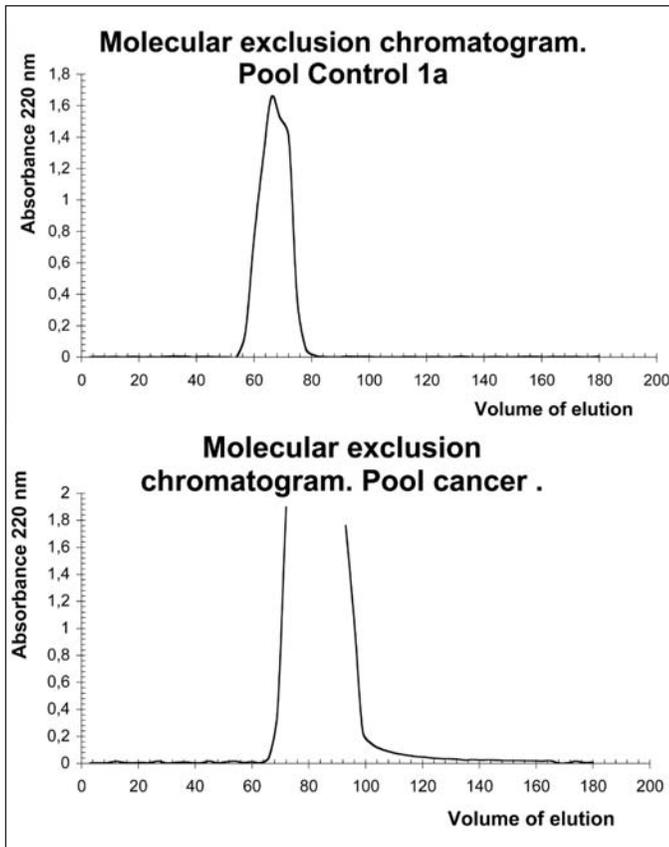


Fig. 1. Comparative exclusion molecular chromatography: patients with gastric cancer and control group

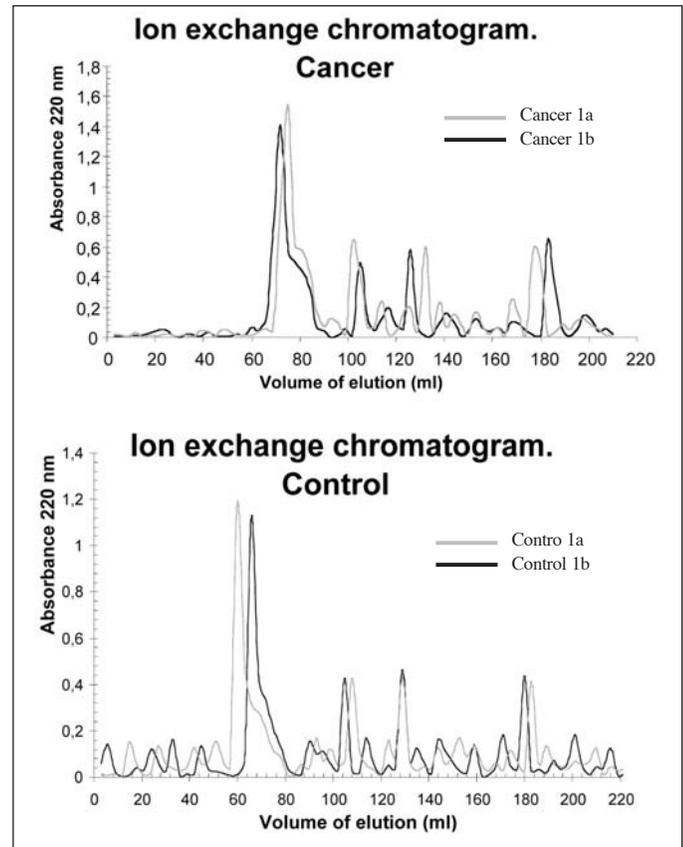


Fig. 2. Purification of metallothionein by ion exchange chromatography in patients and donors

Results

All the processes carried out for the study of metallothionein are described graphically in the following figures. Fig. 1 shows the exclusion molecular chromatography in Sephadex G-75 of the blood donors and patients. The chromatogram was performed on 5 patients and 5 donors. The absorbance at 254 nm against the fraction eluted is higher in patients than in donors with only one peak.

In the same way two ion exchange chromatographies in DEAE Sephadex A-25 were performed for a greater metallothionein isolation after the molecular exclusion. In the fig. 2, the absorbance at 220 nm shows a maximum at 1.2 and 1.6 for donors and patients respectively; the chromatograms were performed in duplicate with two pools of 5 samples from cancer patients and donors. Fig. 3 represents the identity of protein in SDS electrophoresis with acrylamide gel by comparison with commercial rabbit metallothionein and peptides of small molecular weight. Evaluation of metallothionein concentration in individual plasma of 15 patients was performed by Scheuhammer method¹¹ of silver saturation with a calibrated curve. Fig. 4 shows atomic absorption; figs. 5 and 6 show the silver concentration and levels of metallothionein in the individual samples.

Discussion

Metallothionein levels were determined in the plasma of 15 patients with gastric neoplasm in a preoperative stage. The first

separation of the protein was based on its thermostability between 100°C and -100°C. Afterwards, it was eluted on the basis of its

Line	Sample
A	Known of p.m.
B	Pure metallothionein
C	Cancer 1a
D	Cancer 1b

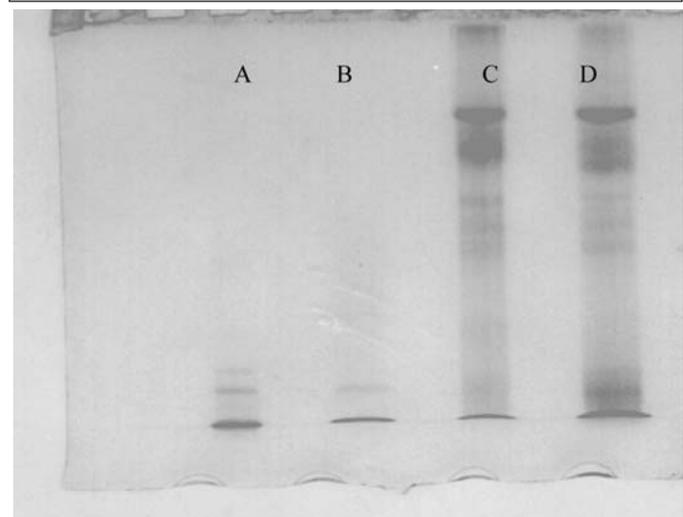


Fig. 3. Identification of metallothionein by SDS electrophoresis

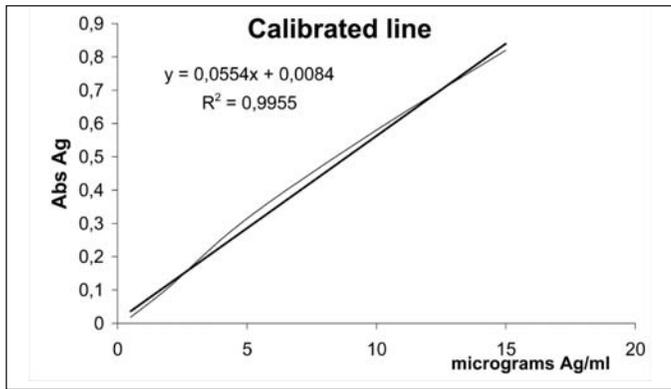


Fig. 4. Calibrated lines of silver

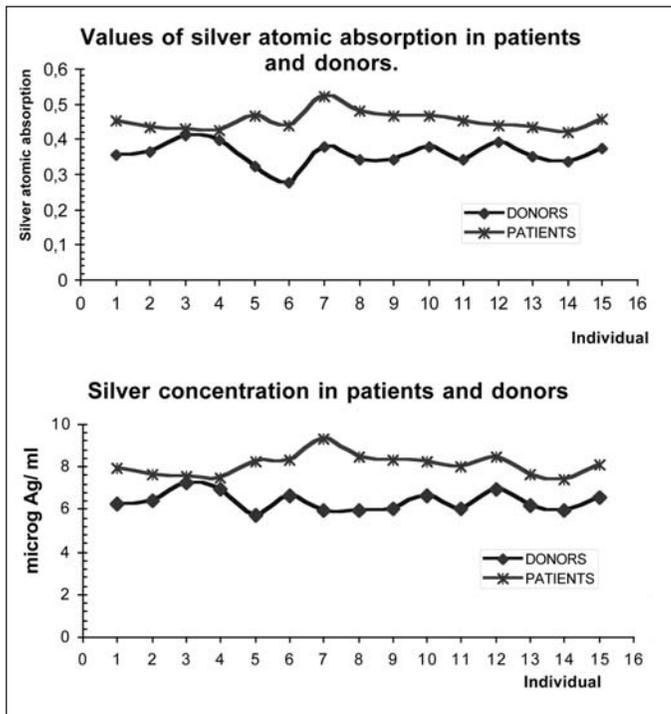


Fig. 5. Values of silver in control group and patients

molecular weight using chromatography with Sephadex gel (fig. 1) and purified using ion exchange gel in a saline gradient (fig. 2). In both chromatographies the protein was identified in the plasma as a single peak at absorptions above 2 and 1.6 (fig. 1) and 1.6-1.2 in ion exchange (fig. 2), demonstrating the existence of the protein in the plasma and its greater concentration in cancer. The corresponding eluents in the ion exchange chromatography were lyophilised to concentrate them, and were afterwards identified by electrophoresis in acrylamide gel using commercial peptides and commercial metallothionein as standards (fig. 3). The metallothionein from our samples was in the same band as the commercial metallothionein, and its molecular weight was determined by comparing the RF of the standards and its molecular weight using a calibration curve.

Finally, a standard curve for silver was constructed (fig. 4) and the metallothionein content of plasma samples were studied individually in all patients and donors (figs. 5, 6). In all cases, metallothionein levels were higher in patients with cancer than in con-

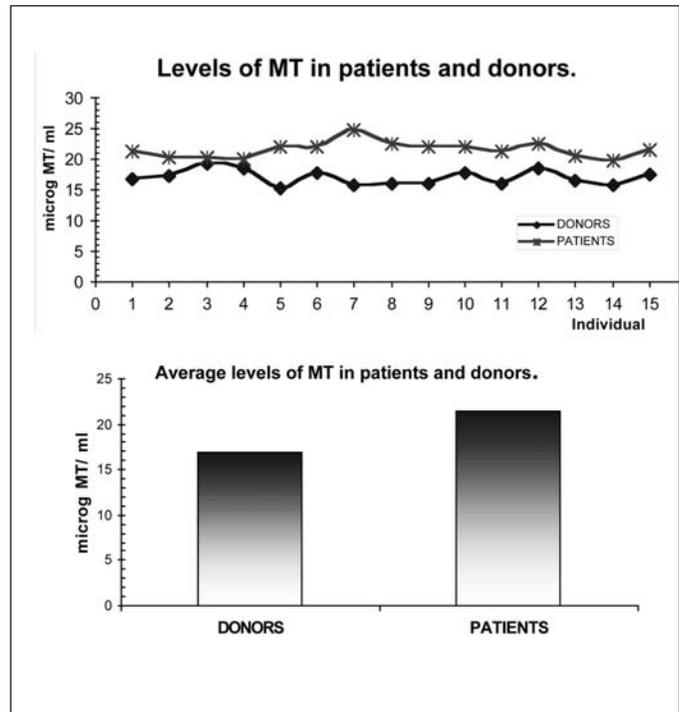


Fig. 6. Final concentration of metallothionein in plasma of gastric cancer patients and blood donors as control group

trols. These results confirm a rôle for this protein and its beneficial properties in gastric neoplasia since it acts by helping to eliminate toxic metals from the organism by binding to the metals and also neutralises free radicals in neoplastic processes as also shown in previous studies of ours¹².

References

1. Kagi JHR, Nordern M. Metallothionein. Basel: Birkauer, 1979; 378.
2. Garcia Chillón JC, Martín Mateo MC. Valoración de metallothionein in plasma of kidney patients. University of Valladolid; 1996.
3. Foulkes EC. Biological rôle of metallothionein. New York: Elsevier Scientific Publishing Inc, 1982.
4. Kagi JHR, Kojima Y. *Experientia* 1987; 52 (suppl): 25-61.
5. Kagi JHR, Schaffer A. *Biochemistry of metallothionein*. *Biochemistry* 1988; 27: 8508-15.
6. Rodilla V, Miles AT, Jenner W, *et al*. Exposure of cultured human proximal tubular cells to cadmium, mercury, zinc and bismuth: toxicity and metallothionein induction. *Chem Biol Interact* 1998; 115(1): 71-83.
7. Garrett SH, Sens MA, Todd JH, *et al*. Expression of MT-3 protein in the human kidney. *Toxicol Lett* 1999; 105(3): 207-14.
8. Abdel-Mageed A, Agrawal KC. Antisense down-regulation of metallothionein induces growth arrest and apoptosis in human breast carcinoma cells. *Cancer Gene Ther* 1997; 4 (3): 199-207.
9. Gonzalez Saiz J, Martín Mateo MC, de Nicolas Vallejo M. Preoperative determination of serum metallothionein levels in breast cancer patients. *Eur J Oncol* 2000; 5: 107-11.
10. Kotoh S, Naito S, Sakamoto N, *et al*. Metallothionein expression is correlated with cisplatin resistance in transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol* 1994; 152: 1267-70.
11. Scheuhammer AM, Cherian MG. Quantification of metallothionein by silver saturation. *Methods Enzymol* 1991; 205: 78-83.
12. Martín Mateo MC, Martín Chico M, de Nicolas Vallejo M, *et al*. Oxidative stress in patients with breast and gastric neoplasia. *Eur J Oncol* 2001; 6: 41-5.

Il carcinoma primitivo del moncone gastrico: esperienza relativa a 69 casi

Primary carcinoma of gastric stump: a case series of 69 patients

Francesco Minni, Giovanni Giorgetti, Enrico Guerra, Nicola Marrano, Angelo Morganti, Giuliano Viti e Domenico Marrano
I Clinica Chirurgica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche ed Anestesiologiche, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italia

Riassunto

Dal 1975 al marzo 2002, presso la I Clinica Chirurgica dell'Università di Bologna, sono stati osservati 69 casi di carcinoma primitivo del moncone gastrico. Scopo del presente lavoro è l'analisi della casistica, con particolare attenzione all'aumento dell'incidenza, al tipo di intervento di gastrectomia effettuato, al tempo di latenza ed alla patologia primitiva. Eur. J. Oncol., 8 (2), 81-83, 2003

Parole chiave: moncone gastrico, carcinoma, gastrectomia totale, gastrectomia subtotale

Introduzione

Le neoplasie a carico dello stomaco operato sono notevolmente aumentate negli ultimi anni, sia per l'età dei pazienti sottoposti a gastrectomia per patologia benigna^{1,2}, sia per il progressivo aumento dei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale per early gastric cancer³. Da quando Balfour⁴, nel 1922, descrisse il primo caso di neoplasia a carico di uno stomaco operato, oltre 5000 casi⁵ erano stati riportati sino alla seconda metà degli anni ottanta.

L'insorgenza di una neoplasia su uno stomaco operato è strettamente correlata all'intervallo di tempo trascorso dalla gastrectomia per patologia benigna⁶ (almeno 5 anni), mentre non sono state rilevate differenze significative tra uno stomaco operato per ulcera gastrica o duodenale⁷. L'eziopatogenesi è legata alle alterazioni della mucosa gastrica indotte dalle condizioni di ipo-acloridria associata all'ipotrofia gastrica; queste sono conseguenza diretta dell'intervento e rendono il moncone gastrico più esposto a

Summary

Between 1975 and March 2002, 69 cases of primary carcinoma of gastric stump were observed at the I Department of Surgery of the University of Bologna. The aim of the present study is the analysis of the case series, with particular attention to the increase of incidence, the type of gastrectomy, the latency time and the primary pathology. Eur. J. Oncol., 8 (2), 81-83, 2003

Key words: gastric stump, carcinoma, total gastrectomy, subtotal gastrectomy

fattori esogeni ed endogeni (nitriti, reflusso alcalino duodeno-bilio-pancreatico), di cui è noto il ruolo oncogeno.

Nel presente lavoro gli Autori esaminano la casistica della I Clinica Chirurgica dell'Università di Bologna.

Materiali e metodi

Sessantatré casi di carcinoma primitivo del moncone gastrico (CPMG) (pari al 6,5% di tutti i carcinomi gastrici) sono stati osservati dal 1975 al marzo 2002: 54 pazienti erano di sesso maschile e 15 di sesso femminile, con età media di 64,5 anni (range 39-86). L'incidenza nel sesso maschile nella presente serie appare sovrapponibile a quella dei pazienti in precedenza resecati per ulcera peptica (78% e 79% rispettivamente), e superiore a quella degli operati per cancro gastrico primitivo (61%). Il primo intervento chirurgico era stato eseguito in 46 casi (66%) per ulcera duodenale, in 16 casi (23%) per ulcera gastrica ed in 7 casi (11%) per altre lesioni non neoplastiche. Cinquantasette pazienti (82,7%) erano stati sottoposti a resezione gastrica sec. Billroth II, 3 a gastroenteroanastomosi (4,3%), 1 a gastrectomia Billroth I (1,5%), mentre 8 pazienti (11,5%) erano stati sottoposti a resezioni atipiche o ad altri interventi gastrici.

Pervenuto/Received 12.4.2002 - Accettato/Accepted 28.11.2002

Indirizzo/Address: Prof. Francesco Minni, Dipartimento di Scienze Chirurgiche ed Anestesiologiche, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Clinica Chirurgica I-Marrano, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italia
Tel. 0039/051/341541 - Fax 0039/051/341483

La maggiore incidenza di CPMG è stata osservata nella VI–VII decade della vita, con un periodo medio di latenza pari a 25,5 anni; una latenza maggiore (in media 30 anni) è stata osservata nei pazienti sottoposti a resezione gastrica a meno di 45 anni di età, una latenza minore (19,5 anni) in quelli operati dopo i 45 anni. In particolare i pazienti sottoposti a gastrectomia per ulcera duodenale presentavano una latenza media di 34 anni (range 20–48), contro una latenza media di 24,5 anni (range 11–41) osservata nei resecati per ulcera gastrica.

La neoplasia era localizzata nel 13,8% dei casi nel fondo, nel 23% sulla piccola curva, nel 50,6% a livello della bocca anastomotica, mentre nel 12,6% dei casi il tumore era esteso a tutto il moncone. Il 17,4% dei pazienti era in stadio I e II, il 47,8% in stadio III ed il 34,8% in stadio IV: in particolare il 13% dei pazienti era T1–2, il 36% T3, il 51% T4, l'84% N+ e il 16% M+. Il 53,6% dei CPMG era istologicamente un carcinoma di tipo intestinale, il 26,1% di tipo diffuso, il 20,3% indifferenziato.

La terapia chirurgica è consistita in una exeresi radicale nel 47,8% dei casi: sono state eseguite 29 gastrectomie totali e 4 gastrectomie subtotali; quest'ultimo intervento era giustificato dalle ridotte dimensioni del tumore in pazienti di età avanzata o in condizioni generali scadute. In 13 casi la gastrectomia è stata allargata agli organi limitrofi.

La sopravvivenza a 5 anni è risultata complessivamente pari al 30,5%, con differenze significative tra pazienti sottoposti ad exeresi della neoplasia rispetto ad interventi palliativi o laparotomie esplorative (36,8% vs. 0), tra i T1 e agli altri T (80% vs. 29,4%), nei tumori senza interessamento sieroso (74,6% vs. 0), nei tumori differenziati (58,3% vs. 0), mentre le dimensioni della neoplasia (<5 cm) e l'interessamento linfonodale sono risultati statisticamente meno rilevanti.

Discussione

L'insorgenza di carcinomi a carico dello stomaco operato è ampiamente documentata in letteratura⁸, ma l'incidenza del CPMG sembra in leggera diminuzione, probabilmente per la netta riduzione di resezioni gastriche eseguite per patologia peptica; il sesso e la malattia di base non sono fattori predisponenti, mentre un ruolo fondamentale assumono il tipo di resezione e di ricostruzione della continuità gastrodigiuale. Nella presente casistica, in accordo con quanto riportato dalla letteratura⁹, la resezione gastrica sec. Billroth II è l'intervento che ha maggiormente esposto i pazienti a rischio di cancerizzazione: il moncone gastrico risulta infatti maggiormente esposto a continui stimoli cancerogeni quali l'ipo-acloridria gastrica, la colonizzazione batterica, il reflusso bilio-pancreatico¹⁰.

L'incidenza del CPMG risulta tanto più alta quanto più lungo è l'intervallo di tempo dall'intervento primitivo, per cui il periodo di latenza dal primo intervento rappresenta un ulteriore fattore di rischio, con una netta predominanza di osservazioni a distanza di almeno 15 anni dalla resezione: l'intervallo libero sembra maggiore nei pazienti sottoposti a resezione in età < 40 anni. L'analisi della nostra casistica conferma il ritardo diagnostico in assenza di programmi di screening del gastrosecato e di prevenzione, anche chirurgica, delle lesioni indotte dalla gastrite alcalina: le cause sono da imputare alla mancata conoscenza della condizione di rischio neoplastico dello stomaco operato da parte del medico curante, ad una sintomatologia aspecifica, compatibile con i

disturbi propri della gastrectomia e inizialmente sottostimata dal paziente, ed alla riduzione, nel corso degli anni, dei controlli endoscopici.

La presenza di aderenze viscerali ed il sovvertimento della vascolarizzazione e del drenaggio linfatico favoriscono una precoce infiltrazione locale e la formazione di metastasi. L'impiego della TC di routine appare pertanto fondamentale nella stadiazione preoperatoria.

L'intervento di elezione è la gastrectomia totale, spesso allargata agli organi circostanti, a causa della frequente diffusione locale della neoplasia e delle necessità di radicalità oncologica^{11–13}. La gastrectomia subtotale¹⁴ trova indicazioni limitate ai CPMG iniziali, ai pazienti in età avanzata o in condizioni generali scadenti e pertanto ad elevato rischio chirurgico.

La sopravvivenza a distanza dei pazienti con CPMG è complessivamente inferiore a quella dei portatori di cancro gastrico, tuttavia nei casi diagnosticati in fase precoce i risultati appaiono sovrapponibili e ciò conferma la necessità di un sistematico controllo endoscopico. Fattori di particolare rilevanza prognostica sono l'invasione sierosa, l'istotipo, la sede della neoplasia e l'intervento, mentre le dimensioni del tumore e l'interessamento linfonodale appaiono meno significativi.

Conclusioni

Il tipo di gastrectomia ha un ruolo importante nella genesi del CPMG: la gastrectomia secondo Billroth II rappresenta in quest'ottica una condizione di maggiore rischio neoplastico. Il successo chirurgico è condizionato dalla diagnosi precoce, a tutt'oggi poco frequente per via di una sintomatologia sfumata, spesso sottovalutata dal paziente. La sorveglianza endoscopica del gastrosecato, soprattutto a distanza, assume un ruolo di particolare importanza nella prevenzione e nella diagnosi precoce. La gastrectomia totale, eventualmente allargata agli organi o strutture limitrofe, è l'unica terapia chirurgica ad intento oncologicamente radicale; la sopravvivenza a distanza è inferiore rispetto al carcinoma gastrico, ma giustifica, negli stadi iniziali, un intervento di exeresi.

Bibliografia

1. Viste A, Bjornstad E, Opheim P, et al. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1986; 2: 502-5.
2. Stalnikowicz W, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2022-6.
3. Furukawa H, Iwanaga T, Hiratsuka M, et al. Gastric remnant cancer as a metachronous multiple lesion. *Br J Surg* 1993; 80: 54-6.
4. Balfour DC. Factor influencing the life expectancy of patients operated for ulcer. *Ann Surg* 1922; 76: 405-8.
5. Pointner R, Schwab G, Konigsraimer A, et al. Gastric stump cancer: etio-pathological and clinical aspects. *Endoscopy* 1989; 21: 115-9.
6. Santoro E, Garofalo A, Scutari F, et al. Il cancro dello stomaco negli ospedali italiani. Vol. 2, Cap. 30. Edizioni Scientifiche Romane, 1989.
7. Kaneko K, Kondo H, Saito D, et al. Early gastric stump cancer following distal gastrectomy. *Gut* 1998; 43: 342-4.
8. Barillari P, Aurello P, Manetti G, et al. Carcinoma del moncone gastrico. *Minerva Chir* 1997; 52: 713-6.
9. Nakanishi I, Sowa M, Otani S. Ornithine decarboxylase activity in the mucosa of gastric remnant following gastric surgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 569-72.

10. Nicolosi A, Piga A, Mallocci A, *et al.* Il carcinoma dello stomaco operato. La nostra esperienza. *Minerva Chir* 1992; 47: 1429-34.
11. Jentschura D, Winckler M, Srohmeier N, *et al.* Quality of life after curative surgery for gastric cancer: a comparison between total gastrectomy and subtotal gastric resection. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1137-42.
12. Isozaki H, Tanaka N, Fujii K, *et al.* Surgical treatment for advanced carcinoma of the gastric remnant. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1896-900.
13. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Part I. Clinical, surgical and conclusive findings. Part II. Histological findings. In Nishi M, Omori Y, Miwa K, eds. Japanese classification of gastric carcinoma. First English edition. Tokio: Kanebara & Co., 1995; 1-71.
14. Stael von Holstein C, Eriksson S, Hammar E. Role of re-resection in early gastric stump carcinoma. *Br J Surg* 1991; 78: 1238-41.
15. Koderä Y, Yamamura Y, Torii A, *et al.* Gastric remnant carcinoma after partial gastrectomy for benign and malignant lesions. *J Am Coll Surg* 1996; 182 (1): 1-6.
16. Takeda J, Hashimoto K, Koufujii K, *et al.* Remnant-stump gastric cancer following partial gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 27-30.
17. Sowa M, Kato Y, Onoda N, *et al.* Early cancer of the gastric remnant - with special emphasis on the importance of follow-up of gastrectomized patients. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 400-4.
18. Maehara Y, Hasuda S, Koga T. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 353-7.
19. Ikegushi M, Oka S, Maeta M, *et al.* Clinicopathological aspects of gastric carcinoma in the remnant stomach. *Yonago Acta Med* 2000; 43: 73-80.
20. Yonemura Y, Ninomiya I, Tsugawa K, *et al.* Lymph node metastases from carcinoma of the gastric stump. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 248-52.

Trattamento chirurgico del cancro dello stomaco nell'anziano

Surgical treatment of gastric cancer in the elder

Luigi De Santis, Andrea Bruttocao, Bruno Martella, Carmelo Militello e Oreste Terranova

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Sezione di Clinica Chirurgica Geriatrica, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia

Riassunto

Introduzione. Il progressivo invecchiamento della popolazione, unito all'allungamento della vita media (che ormai supera i 75 anni), ha portato gli interventi chirurgici in età geriatrica a rappresentare circa il 18% di tutti gli interventi. Tra le neoplasie dell'anziano, il cancro dello stomaco è sempre più frequente, tanto che, a fronte di un'età media alla diagnosi di 63 anni, circa la metà delle osservazioni è costituita da pazienti di età superiore ai 65 anni. **Pazienti e metodi.** Il nostro studio ha riguardato una popolazione anziana di 136 pazienti affetti da neoplasia gastrica primitiva. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una stadiazione della malattia e delle condizioni generali, al fine di stabilire il rischio operatorio. **Risultati.** La nostra esperienza comprende 128 interventi su 136 pazienti affetti da neoplasia gastrica dal 1986 al 1999. I maschi erano 57 (41,9%), le femmine 79 (58,1%). L'età media era di 75,6±7,1 anni. Gli interventi eseguiti sono stati 128: 42 gastrectomie totali, 66 gastrotomie, 11 gastroenteroanastomosi, 5 digiunostomie, 4 degastro-gastrectomie (rimozione del moncone gastrico). In urgenza è stata eseguita una gastrotomia per perforazione neoplastica, mentre in un altro paziente è stata eseguita una gastrotomia associata ad emicolectomia sinistra per neoplasia sincrona; in una paziente alla gastrectomia totale è stata associata una annessiectomia. Le gastrectomie totali sono state allargate in 3 casi; in altri 3 casi è stata associata una resezione del colon trasverso per diffusione neoplastica primitiva, ed in 4 casi è stata eseguita anche una splenectomia. La ricostruzione della via digestiva è stata effettuata mediante esofagodigiunoplastica su ansa esclusa alla Roux dopo gastrectomia totale, con una gastroenteroanastomosi latero-laterale manuale (nella maggioranza dei casi) o postero-terminale meccanica su ansa esclusa, dopo gastrotomia.

Summary

Introduction. Progressive ageing of the population, combined with prolongation of mean life expectancy (nowadays extending beyond 75 years), has caused an increase of operations performed in the geriatric age up to 18% of total operations. Among the neoplasms affecting the elders, gastric cancer is more and more frequent, so that with a mean age of 63 years at diagnosis, about half of the observed cases are older than 65 years. **Patients and methods.** Our study concerned a geriatric age group of 136 patients affected by primary gastric neoplasia. All of them were submitted to a staging of disease and general conditions, in order to define the surgical risk. **Results.** Our series includes 128 operations on 136 patients affected by gastric cancer, from 1986 to 1999. Fifty-seven (41.9%) were males, 79 (58.1%) females. Mean age was 75.6±7.1 years. The operations performed have been 128: 42 total gastrectomies, 66 subtotal gastrectomies, 11 gastroenteroanastomoses, 5 jejunostomies, 4 degastro-gastrectomies (removal of gastric stump). One subtotal gastrectomy was performed as urgent case due to perforation at the tumour site, while in another patient subtotal gastrectomy was associated to left hemicolectomy for synchronous neoplasias; another patient underwent a total gastrectomy plus annectomy. Total gastrectomies were extended in 3 cases; in other 3 cases a transverse colon resection was associated due to tumour invasion, and in 4 cases gastrectomy was combined with splenectomy. Digestive tract reconstruction has been done by means of oesophago-jejuno-anastomosis with excluded loop according to Roux, after total gastrectomy, by means of latero-lateral, manual (in most cases) gastroenteroanastomosis, or postero-terminal, mechanical anastomoses on excluded loop, after a subtotal gastrectomy. Synchronous metastases have been detected in 37 patients (27.2%). The most frequent post-operative complications have been: abdominal fistulas and fluid retentions (1.5%), subphrenic abscesses (1.5%), acute respiratory failure (2.9%). We have also to add 2 cases of pseudomembranous colitis arisen after a post-operative

Pervenuto/Received 29.3.2002 - Accettato/Accepted 30.10.2002

Indirizzo/Address: Dr. Luigi De Santis, Clinica Chirurgica Geriatrica, Via Giustiniani 2, 35100 Padova, Italia

Tel. 0039/049/8213185 -Fax 0039/049/8213184

Metastasi sincrone sono state individuate in 37 casi, pari al 27,2%. Le complicanze postoperatorie più frequenti sono state: fistole o raccolte addominali (1,5%), ascessi subfrenici (1,5%), insufficienza respiratoria acuta (2,9%). Dobbiamo inoltre ricordare 2 episodi di colite pseudomembranosa insorti dopo terapia antibiotica postoperatoria. La mortalità postoperatoria è stata del 4,5% (6 casi) (un paziente è deceduto preoperatoriamente per IMA massivo). La dimissione è avvenuta in media in IX giornata. Le terapie adiuvanti sono state eseguite in soli 4 casi, con scarsi risultati in termini di sopravvivenza. La sopravvivenza attuariale su un campione di 61 pazienti è stata del 49% a 5 anni. Eur. J. Oncol., 8 (2), 85-89, 2003

Parole chiave: cancro gastrico, chirurgia, anziano

Introduzione

Il progressivo invecchiamento della popolazione, unito all'allungamento della vita media (che ormai supera i 75 anni), ha portato gli interventi in età geriatrica a rappresentare circa il 18% di tutti gli interventi¹⁻³. Le previsioni indicano inoltre un ulteriore progressivo invecchiamento della popolazione nei prossimi anni.

Sono così venute alla ribalta patologie che un tempo erano trascurate per la bassa incidenza, ma che oggi cominciano a rappresentare un'importante voce di spesa anche per il Servizio Sanitario Nazionale.

Tra le neoplasie dell'anziano, il cancro dello stomaco è diventato di sempre più frequente osservazione, tanto che, a fronte di un'età media alla diagnosi di 63 anni, circa la metà delle osservazioni è costituita da pazienti di età superiore ai 65 anni. Di contro l'incidenza delle neoplasie gastriche nei giovani è significativamente diminuita negli ultimi 60 anni⁴. Nel 1930 questa malattia rappresentava la principale causa di morte per neoplasia negli americani di sesso maschile di età superiore ai 50 anni. Negli anni successivi la mortalità nei maschi è diminuita da 28 a 5 casi per 100.000 abitanti e nelle donne da 27 a 2,3 casi per 100.000 abitanti⁵; ciononostante nel 1996 sono stati diagnosticati negli Stati Uniti 22.800 nuovi casi e registrati 14.000 decessi. La diminuita incidenza negli USA è documentabile solo parzialmente nel resto del mondo; resta infatti ancora molto elevata in Giappone, Cina, Cile e Irlanda. In Giappone nella seconda metà degli anni '80 è stata attuata una gigantesca opera di prevenzione tramite indagini ematologiche ed endoscopiche rivolte a soggetti di età superiore ai 50 anni ed a quelli a rischio^{6,7}. L'incidenza del cancro gastrico sembra infatti essere più elevata tra le classi sociali meno abbienti. Negli emigranti da regioni ad alta verso regioni a bassa incidenza il rischio rimane lo stesso, mentre nei figli di questi emigranti, essa si avvicina a quella della popolazione autoctona. Questo fatto fa ipotizzare la presenza di fattori ambientali (probabilmente cancerogeni alimentari) che agiscono fin dai primi anni di vita⁵.

In Italia questa neoplasia resta ai primi posti come causa di morte per neoplasia (specialmente nelle persone anziane) con 35 decessi per 100.000 abitanti, ma con notevoli differenze geografiche: 50 decessi per 100.000 abitanti al Nord, 28 al Centro e solo 20 al Sud. La percentuale del Nord si avvicina ai dati delle regioni mitteleuropee, confermando l'influenza dei fattori ambien-

antibiotic treatment. Post-operative mortality has been 4.5% (6 cases) (one patient died preoperatively due to massive heart infarction). Mean day of discharge has been the ninth. Adjuvant treatment has been suggested in only 4 cases, with poor results in terms of survival. The actuarial survival in a group of 61 patients has been 49% at 5 years. Eur. J. Oncol., 8 (2), 85-89, 2003

Key words: gastric cancer, surgery, elderly

tali come elemento principale nella patogenesi del cancro gastrico.

Il rapporto fra abitudini dietetiche e sviluppo di neoplasia gastrica è stato ampiamente studiato; il continuo apporto di elevate concentrazioni di nitrati in cibi essiccati, affumicati e salati sembra associarsi ad un alto rischio di sviluppo della malattia⁵. Si ritiene che i nitrati siano trasformati in nitriti cancerogeni da parte di batteri introdotti attraverso gli alimenti parzialmente avariati e consumati in abbondanza dalle classi meno agiate. Tra le forme batteriche oggi ritenute responsabili di tale attività troviamo anche l'*Helicobacter Pylori*. La crescita di questi batteri sembra favorita dalla comparsa nel corso della vita di acloridria, gastrite atrofica e, soprattutto nel soggetto anziano, anemia perniciosa⁸. Controlli endoscopici eseguiti in pazienti con gastrite atrofica hanno dimostrato la presenza di aree di metaplasia intestinale, che possono portare ad atipie cellulari con eventuale trasformazione neoplastica. Sembra che la relativa diminuzione dell'incidenza nelle classi più agiate, soprattutto nei paesi occidentali, sia dovuta alla migliore conservazione dei cibi attraverso impianti di refrigerazione che riducono la proliferazione batterica (non trascurabili sono inoltre le severe leggi in materia di igiene degli alimenti vigenti in numerosi paesi industrializzati).

Non è chiaro invece se l'acloridria iatrogena indotta dall'impiego diffuso e prolungato di antagonisti istaminici possa determinare in un prossimo futuro un incremento del cancro gastrico di tipo intestinale.

Sono stati inoltre presi in considerazione numerosi altri fattori eziologici: ad esempio è stato ipotizzato un rapporto con l'ulcera gastrica ed i polipi adenomatosi^{9,10}, ma i dati a favore di un rapporto causa-effetto non sono convincenti. L'incapacità di distinguere fra ulcere gastriche benigne e piccoli carcinomi ulcerati, può giustificare questa presunta associazione.

La presenza di una marcata ipertrofia plicale (malattia di Ménétrier) con aspetto polipoide è stata associata ad una maggiore frequenza di trasformazione maligna, anche se non si tratta di veri polipi adenomatosi.

Una più elevata incidenza di cancro gastrico è stata osservata in soggetti di gruppo sanguigno diverso dallo 0, probabilmente per diverse caratteristiche secretorie gastriche nei vari gruppi ABO che inducono una maggiore o minore protezione della mucosa gastrica nei confronti dei cancerogeni.

Non è invece stata documentata associazione fra ulcera duodenale e cancro gastrico.

Obiettivo della nostra ricerca è stato quello di valutare l'efficacia della terapia chirurgica in una popolazione anziana affetta da cancro dello stomaco.

Nel passato una chirurgia altamente demolitiva veniva esclusa a priori in pazienti di età superiore ai 65 anni, ritenendoli non in grado di sopportare uno stress chirurgico così alto, con una speranza di vita così breve.

Oggi, grazie alle tecniche di diagnosi precoce ed alle nuove metodiche chirurgiche ed anestesologiche, una percentuale sempre maggiore di pazienti può essere sottoposta ad un trattamento chirurgico radicale o palliativo.

Pazienti e metodi

Il nostro studio ha riguardato una popolazione anziana di 136 pazienti affetti da neoplasia gastrica primitiva

I criteri di inclusione al trattamento chirurgico prevedevano:

- neoplasia gastrica istologicamente accertata,
- età non inferiore ai 65 anni.

I criteri di esclusione invece comprendevano:

- controindicazioni assolute alla chirurgia a cielo aperto,
- ridotta compliance del paziente,
- presenza di altre patologie che controindicavano l'intervento.

Il protocollo di selezione dei pazienti contemplava, dopo una fase diagnostica basata su un'endoscopia digestiva con biopsia della lesione, una fase di stadiazione tramite ecografia epatica ed addominale, eventuale TAC dell'addome, radiografia del torace (seguita da TAC del torace qualora si fossero rilevate immagini dubbie di colonizzazione neoplastica) ed eventuale scintigrafia ossea.

I pazienti venivano inoltre sottoposti ad uno screening ematochimico, comprendente anche alcuni markers tumorali (AFP, CEA, CA 19-9, TPA).

Qualora la lesione fosse risultata operabile (con trattamento radicale o palliativo), il paziente veniva sottoposto ad un'accurata valutazione preoperatoria, comprendente accertamenti biochimici per la valutazione della funzionalità renale ed epatica, della crasi ematica e dei parametri emocoagulativi. Veniva inoltre attuato un attento studio delle condizioni cardiocircolatorie del paziente eseguendo tutti gli eventuali accertamenti complementari (ecocardiografia, spirometria, ECG secondo Holter, ecc.), con lo scopo di verificare le condizioni fisiche del paziente e quindi stabilire il rischio anestesologico, che veniva formulato secondo la scala ASA (American Society of Anesthesiology).

La valutazione finale del paziente veniva effettuata da un'equipe multidisciplinare (chirurgo, anestesista, cardiologo, internista, ecc.) al fine di individuare tutti i presidi in grado di ridurre il rischio operatorio. Importante sottolineare la necessità di una corretta informazione del paziente sulla malattia e sui mezzi con i quali combatterla. Al termine della fase diagnostica e dopo l'intervento, veniva consultato anche il collega oncologo, per decidere un'eventuale terapia preoperatoria o, sulla base del referto istologico definitivo, un trattamento adiuvante.

I soggetti giudicati non idonei al trattamento chirurgico, per l'avanzato stato della malattia o per i criteri di esclusione precedentemente menzionati, venivano inseriti in protocolli terapeutici palliativi.

La fase di preparazione all'intervento chirurgico prevedeva un'ulteriore valutazione dei parametri vitali; in tutti casi si richiedevano unità di emazie concentrate, a disposizione per l'intervento ed il postoperatorio; inoltre i pazienti con valori emocromocitometrici alterati (ad esempio con grave anemia da stitichidio ematico di origine neoplastica) venivano sottoposti a trattamento con emoderivati già prima dell'intervento.

Dalla mezzanotte del giorno precedente l'intervento, infine, il paziente doveva osservare il più stretto digiuno (ma già alla sera veniva consigliata una dieta idrica).

Nell'immediato postoperatorio, se necessario, veniva attuato un periodo di osservazione in terapia intensiva. Il paziente veniva sottoposto ad un attento monitoraggio dei parametri vitali (PAO, diuresi, PVC, temperatura, ecc.) e del bilancio idroelettrolitico; le perdite dai drenaggi chirurgici e dal sondino naso-gastrico venivano compensate con soluzioni isotoniche e cristalloidi.

Veniva inoltre attuata un'alimentazione parenterale totale ipercalorica mediante catetere venoso centrale, utilizzando sacche con almeno 2000 calorie. I parametri di funzionalità renale, epatica, l'emocromo, i tempi di coagulazione e la ionemia venivano controllati ogni 8-12 ore nei primi due giorni postoperatori, e successivamente a cadenza giornaliera per la prima settimana.

I pazienti sottoposti ad intervento di gastrectomia totale eseguivano in VII giornata postoperatoria un Rx del tubo digerente con gastrografin per valutare l'anastomosi esofago-digiunale: nel caso di risultato negativo veniva rimosso il sondino naso-gastrico e si iniziava una dieta enterale idrica e quindi nei giorni successivi, con la ripresa della canalizzazione dell'alvo, una dieta anche con cibi solidi. Nei pazienti sottoposti a gastroresezione si provvedeva alla rimozione del sondino naso-gastrico con inizio della dieta idrica in VI giornata.

Fin dal giorno dell'intervento inoltre veniva attuata una profilassi antibiotica, con cefalosporine di III generazione, e una profilassi antitrombotica, con calciparina, che si sospendeva gradualmente con la mobilitazione del paziente.

Una volta ripresa la normale alimentazione enterale e normalizzati tutti i parametri ematochimici ed emodinamici il paziente veniva dimesso.

Il follow-up di questi pazienti prevedeva una prima visita di controllo ambulatoriale a circa 20-30 giorni dall'intervento chirurgico per valutare le condizioni generali e la corretta applicazione delle indicazioni dietetiche consigliate al paziente prima della dimissione. I successivi controlli prevedevano una esofago-gastroduodenoscopia a tre mesi, e a sei mesi un'ulteriore valutazione clinica con controllo degli indici di funzionalità epatica, renale, emocromocitometrici, emocoagulativi e dei marcatori dell'epatite, e l'esecuzione di un'ecografia epatica. Un analogo controllo, unito questa volta ad un esame endoscopico, era previsto dopo un anno; per i primi tre anni i controlli avevano una cadenza semestrale, e successivamente annuale.

Risultati

La nostra casistica comprende 136 pazienti affetti da neoplasia gastrica giunti alla nostra osservazione dal 1986 al 1999. I maschi erano 57 (41,9%), le femmine 79 (58,1%). L'età media era di $75,6 \pm 7,1$ anni.

Le sedi delle neoplasie, la stadiazione TNM ed il grado di differenziazione sono presentati nelle Tabelle 1-3.

Tabella 1 - Distribuzione delle neoplasie per sede

	N.	%
Antro	55	40,4%
Corpo	29	21,3%
Piloro	6	4,4%
Fondo	9	6,6%
Sottocardiale	6	4,4%
Antro-corpo	12	8,8%
Stenosi dig. in EDA	1	0,7%
Neoplasie diffuse	10	7,4%
P. curva-angulus	3	2,2%
Moncone gastrico	5	3,7%

Tabella 2 - Stadiazione TNM delle neoplasie

Stadio	N.	%
0	8	5,9
IA	7	5,1
IB	18	13,2
II	22	16,2
IIIA	22	16,2
IIIB	10	7,4
IV	38	27,9
Totale	125	91,9
Non valutata*	11	8,1
Totale complessivo	136	100,0

*Linfomi, maltomi, leiomiomasarcomi ed una recidiva su EDA

Tabella 3 - Grado di differenziazione neoplastica

Grado	N.	%
G1	22	16,2
G2	54	39,7
G3	40	29,4
G4	9	6,6
Totale	125	91,9
Non valutata*	11	8,1
Totale complessivo	136	100,0

*Linfomi, maltomi, leiomiomasarcomi, ed una recidiva su EDA

L'istologia ha evidenziato nella maggior parte dei casi (104, pari al 76,5%) un adenocarcinoma, in 17 casi (12,5%) un tumore con cellule ad anello con castone, in 5 casi un linfoma di tipo B (3,7%), in 4 un adenocarcinoma mucinoso (colloide) (2,9%), in 3 un maltoma (2,2%) ed in 2 casi un leiomiomasarcoma (1,5%).

Le patologie associate più frequenti sono state l'ipertensione arteriosa, il diabete, la BPCO e la cardiopatia ischemica. Tutti i pazienti sono stati classificati secondo la scala ASA per il rischio anestesilogico e sono risultati 81 (59,6%) in grado III, 46 (33,8%) in grado IV, 8 (5,9%) in grado II e solo 1 in grado V (0,7%).

Gli interventi eseguiti sono stati 128 e vengono descritti nella Tabella 4.

In urgenza è stata eseguita una gastroresezione per perforazione neoplastica, mentre in un altro paziente è stata eseguita una gastroresezione associata ad emicolectomia sinistra per neoplasia sincrona; in una paziente alla gastrectomia totale è stata associata una annessiectomia.

Tabella 4 - Tipi di intervento chirurgico eseguiti

	N.	%
Gastrectomia totale	42	32,8
Gastroresezione	66	51,6
Gastroenteroanastomosi	11	8,6
Digiunostomia	5	3,9
Degastro-gastrectomia	4	3,1
Totale	128	100,0

Le gastrectomie totali sono state allargate in 3 casi; in altri 3 casi è stata associata una resezione del colon trasverso per diffusione neoplastica primitiva, ed in 4 casi è stata eseguita anche una splenectomia.

La ricostruzione della via digestiva è stata effettuata mediante esofagodigiunoplastica su ansa esclusa alla Roux dopo gastrectomia totale, con una gastroenteroanastomosi latero-laterale manuale (nella maggioranza dei casi) o postero-terminale meccanica su ansa esclusa, dopo gastroresezione.

Le metastasi sincrone sono state individuate in 37 casi, pari al 27,2%.

Le complicanze postoperatorie più frequenti sono state: fistole o raccolte addominali (1,5%), ascessi subfrenici (1,5%) ed insufficienza respiratoria acuta (2,9%). Dobbiamo inoltre ricordare 2 episodi di colite pseudomembranosa insorti dopo terapia antibiotica postoperatoria.

La mortalità postoperatoria è stata del 4,5% (6 casi) (un paziente è deceduto preoperatoriamente per IMA massivo).

La dimissione è avvenuta in media in IX giornata.

Le terapie adiuvanti sono state eseguite in soli 4 casi, con scarsi risultati in termini di sopravvivenza.

La sopravvivenza attuariale su un campione di 61 pazienti è stata del 49% a 5 anni.

Discussione

Il cancro dello stomaco per lungo tempo è stato considerato una malattia con scarse prospettive chirurgiche nel soggetto anziano, per gli elevati rischi anestesilogici e per la ridotta aspettanza di vita.

L'allungamento della vita media e l'invecchiamento della popolazione hanno reso necessaria una rivalutazione del trattamento chirurgico in questa popolazione, sia per la diagnosi di neoplasie agli stadi iniziali, sia per l'affinamento delle tecniche anestesilogiche che permettono ormai una tranquilla gestione intra- e postoperatoria della maggior parte dei pazienti anziani.

La nostra esperienza ha preso in considerazione una popolazione anziana di età superiore ai 65 anni. La prevalenza è stata del sesso femminile (rapporto M/F: 0,72), a differenza della letteratura internazionale, dove l'incidenza del cancro gastrico nel maschio è nettamente superiore in tutte le età¹¹.

La sede più frequente della neoplasia è l'antro^{12,13}, che è interessato in circa il 50% dei casi, mentre il corpo risulta coinvolto nel 30% circa. Anche i nostri dati concordano con la letteratura, anche se si discostano moderatamente (40,4% e 21,3% rispettivamente). Questo fatto riveste una discreta importanza, perché rende ragione della più frequente scelta della gastroresezione subtotale rispetto alla gastrectomia totale di principio¹³. Il tasso di rese-

cabilità è stato del 79%, ed è notevolmente cresciuto negli ultimi 5 anni. Ciò sembra dovuto da un lato al miglioramento delle metodiche di screening e di quelle chirurgiche ed anestesiolgiche, dall'altro all'incremento della percentuale di pazienti in grado di affrontare un trattamento chirurgico demolitivo.

Purtroppo però gli stadi avanzati della malattia sono ancora la regola nella maggior parte delle casistiche. Anche nella nostra le forme iniziali di cancro secondo la stadiazione TNM (0-IA-IB) non raggiungono il 25%, ma toccano il 40% se comprendiamo lo stadio II. Resta il fatto che ancora oggi in oltre la metà dei soggetti anziani la diagnosi è tardiva con una neoplasia già ad invasione locoregionale o a distanza.

Dal punto di vista istologico l'adenocarcinoma resta la forma più frequente con oltre il 76% dei casi, ma a differenza di altre casistiche¹² le forme bene o moderatamente differenziate (G1-G2) sembrano prevalenti (55,8%) rispetto a quelle poco differenziate o indifferenziate (G3-G4).

Le complicanze chirurgiche postoperatorie sono state scarse (6,2%), a conferma del buon livello raggiunto dalle tecniche chirurgiche, ma a queste dobbiamo aggiungere altre di carattere prettamente medico (brucopolmonite, aritmie, insufficienza respiratoria acuta, ictus, embolia polmonare, ecc.), che portano la percentuale ad oltre il 14%, sempre comunque inferiore alle esperienze registrate a cavallo fra gli anni '80 e '90^{12,13}.

La sopravvivenza a 5 anni varia notevolmente da una casistica all'altra. In un campione di nostri pazienti è stata del 49%.

Conclusioni

La nostra esperienza sembra confermare che il cancro gastrico anche nell'anziano va considerato una patologia prettamente chirurgica. Non è comprensibile, a nostro avviso, l'esclusione di pazienti geriatrici da protocolli chirurgici per motivi anagrafici o per patologie associate. Il miglioramento della qualità e della speranza di vita rendono eticamente necessario un trattamento invasivo ormai nella maggior parte di questi pazienti. Anche il costo per il Servizio Sanitario Nazionale viene notevolmente ridimensionato, considerando i tempi di degenza medi dei pazienti trattati chirur-

gicamente rispetto a quelli sottoposti solo a terapie mediche palliative. Per migliorare ulteriormente i risultati chirurgici, bisogna però enfatizzare la necessità di una diagnosi precoce: si è visto infatti quali buoni risultati si possano ottenere quando la malattia viene trattata nei suoi stadi iniziali. L'auspicio è lo sviluppo di nuove metodiche di screening più affidabili ed applicabili ad una sempre maggiore quota di popolazione anziana.

Bibliografia

1. Montori A, *et al*: La gastrectomia totale e subtotale nel cancro gastrico del paziente anziano. Atti Soc It Chir Geriatrica IV Congresso, Parma 1990: 178-83.
2. Nano M, *et al*. Aspetti epidemiologici del cancro gastrico senile. Arch. e Atti Soc. Ital. Chir. 81° congresso Catania 1979: 391-430.
3. Uccheddu A, Mattana A, Nardello O, *et al*. Cancro dello stomaco nell'anziano. Minerva Chir 1996; 51: 17-24.
4. Black RJ, Bray F, Ferlay J, *et al*. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997; 33: 1075-107.
5. Mayer RJ. Cancro dello stomaco. Harrison's Principles of Internal Medicine (ed. italiana). Ed. McGraw-Hill, 1999, 658-61.
6. Fujimoto I, *et al*. Cancer incidence and mortality in Osaka 1963-1989. Tokio: Shinohara Publ, 1993.
7. Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, *et al*. The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan. A population-based case-control study. Int J Cancer 1995; 60: 45-8.
8. American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998; 114: 579-81.
9. Dijkhuizen SM, Entius MM, Clement MJ, *et al*. Multiple hyperplastic polyps in the stomach: evidence for clonality and neoplastic potential. Gastroenterology 1997; 112: 561-6.
10. Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, *et al*. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. Am J Gastroenterol 1996; 91: 714-7.
11. Ronconi L, Violi V, De Bernardinis M, *et al*. Gastric carcinoma in the elderly (clinical findings and results). Chir Ital 1991; 43: 67-76.
12. Bandoh T, Isoyama T, Toyoshima H. Total gastrectomy for gastric cancer in the elderly. Surgery 1991; 109: 136-42.
13. Korenaga D, Moriguchi S, Baba H, *et al*. Surgery for gastric carcinoma is feasible for patients over 80 years of age. World J Surg 1991; 15: 642-8.

Efficacia e tollerabilità della vinorelbina in pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule

Efficacy and tolerability of vinorelbine in elderly patients with non small cell lung cancer

Roberto Bettini e Maurizio Gorini

Istituto di Patologia Medica, Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo, Varese, Italia

Riassunto

Venti pazienti di età superiore ai 70 anni, affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, sono stati trattati con vinorelbina (30 mg/m²/settimana). È stata ottenuta una risposta parziale in 6 casi, una stabilizzazione in 6 casi e una progressione in 8 casi. La qualità di vita è stata soddisfacente e la tossicità modesta. La sopravvivenza media è risultata di 32 settimane. La vinorelbina è pertanto consigliabile nei pazienti anziani con carcinoma non a piccole cellule, per percentuale di risposte (30% nella nostra esperienza) con allungamento, sia pur modesto, della sopravvivenza, ma soprattutto per il miglioramento della qualità di vita. Eur. J. Oncol., 8 (2), 91-94, 2003

Parole chiave: carcinoma polmonare non a piccole cellule, vinorelbina

Introduzione

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer = NSCLC) è noto per la scarsa sensibilità alla terapia e la prognosi infausta.

Dei diversi studi che hanno confrontato la chemioterapia con la sola terapia di supporto, nella malattia in fase avanzata, solo pochi hanno riportato un vantaggio statisticamente significativo, anche se modesto, per la chemioterapia in termini di sopravvivenza¹⁻³. Una meta-analisi di studi randomizzati ha mostrato un limitato vantaggio (circa 6 settimane) sulla sopravvivenza media per le chemioterapie contenenti cisplatino⁴.

Summary

Twenty patients aged > 70 years, affected with non small cell lung cancer, were administered vinorelbine 30 mg/m²/week. Partial response to treatment was obtained in 6 cases, stabilization of the disease in 6 cases, and progression in 8 cases. Quality of life was satisfactory and toxicity was relatively low. Mean survival was 32 weeks. Therefore vinorelbine may be suggested in elderly patients affected with non small cell lung cancer, for a good response rate (30% in our series) with prolongation, although limited, of survival, but most of all for the improvement of the quality of life. Eur. J. Oncol., 8 (2), 91-94, 2003

Key words: non small cell lung cancer, vinorelbine

Nel 30-35% dei casi il NSCLC interessa pazienti con età superiore ai 70 anni⁵, e ciò comporta dei problemi in termini di tollerabilità. In particolare è facile riscontrare una compromissione epatica o renale, e una minore riserva midollare.

Alcuni studi condotti su pazienti affetti da NSCLC, in cui è stato utilizzato un nuovo analogo semisintetico della vinca, la vinorelbina (VNB), hanno evidenziato una buona attività e tollerabilità del farmaco, con risposte obiettive del 14-29%^{6,7}.

La VNB differisce dagli altri alcaloidi della vinca per quanto riguarda la reazione con la tubulina; essa infatti interferisce meno con la polimerizzazione dei microtubuli degli assoni nervosi e ciò si traduce in una potenziale minore tossicità neurologica. La VNB, valutata come singolo agente citostatico in uno studio in fase II in 43 pazienti con NSCLC non pretrattati, somministrata alla dose di 30 mg/m²/settimana, ha determinato un 33% di risposte obiettive e una sopravvivenza media di 33 settimane⁸. Colleoni *et al*⁹ hanno somministrato VNB a dosi più basse (25 mg/m²/sett) a

Pervenuto/Received 10.7.2002 - Accettato/Accepted 12.12.2002

Indirizzo/Address: Dott. Roberto Bettini, Medicina 2°, Ospedale di Circolo, 21100 Varese, Italia

pazienti di età superiore ai 65 anni, ottenendo risposte obiettive nel 16% dei casi e una buona tollerabilità; il principale effetto collaterale riportato in questo studio è stata la leucopenia di grado III e IV rilevata nel 40% dei pazienti; essa è risultata comunque reversibile e di breve durata.

Sulla base di queste considerazioni abbiamo voluto valutare l'efficacia e la tollerabilità della VNB in una nostra serie di pazienti con NSCLC, di età superiore ai 70 anni.

Pazienti e metodi

Sono stati considerati eleggibili per lo studio pazienti, non precedentemente trattati, con:

- NSCLC confermato istologicamente;
- stadio IIIB o IV secondo il TNM;
- età superiore ai 70 anni;
- performance status ≤ 2 secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);
- buona funzionalità epatica e renale;
- globuli bianchi $>4.000/\text{mm}^3$;
- piastrine $>100.000/\text{mm}^3$.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con metastasi cerebrali, malattie neurologiche, cardiopatie severe, gravi infezioni e precedente diagnosi di neoplasia in altre sedi.

Prima dell'inizio del trattamento venivano effettuati i seguenti esami: emocromo completo, prove di funzionalità epatica e renale, elettrocardiogramma, broncoscopia, tomografia assiale computerizzata total body e scintigrafia ossea. L'emocromo completo unitamente all'esame obiettivo erano ripetuti ogni settimana; gli esami ematochimici di funzionalità epatica e renale erano effettuati ogni due settimane. L'esame radiografico del torace era eseguito ogni quattro settimane.

La VNB veniva somministrata per via endovenosa alla dose di 30 mg/m² in 100 ml di soluzione fisiologica. I pazienti ricevevano

come trattamento antiemetico 3 mg di granisetron endovena. Il trattamento veniva ripetuto ogni settimana fino a progressione di malattia. La dose di VNB era modificata in relazione ai valori ematologici. Il trattamento era sospeso per una settimana in pazienti con neutrofili $<1.000/\text{mm}^3$ e piastrine $<75.000/\text{mm}^3$. Gli effetti collaterali venivano registrati secondo i criteri del National Cancer Institute. Il trattamento era definitivamente sospeso in caso di tossicità di grado III o IV, presente per due settimane consecutive.

La "risposta parziale" era definita come una riduzione $> 50\%$ dei diametri maggiori delle lesioni, senza evidenza di nuove localizzazioni. La "stabilizzazione" di malattia era definita come una riduzione del 25-50% dei diametri maggiori delle lesioni, senza evidenza di nuove localizzazioni. La "progressione" di malattia era definita come un incremento $>25\%$ di una o più lesioni e/o comparsa di nuove localizzazioni.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio venti pazienti, tutti valutabili per risposta e tossicità; le caratteristiche principali della serie sono elencate nelle Tabelle 1 e 2.

Il carcinoma epidermoide era l'istotipo più comune (11 casi), seguito dall'adenocarcinoma (7 casi) e dal carcinoma a grandi cellule (2 casi); al momento della diagnosi 7 pazienti erano in stadio IIIB e 13 in stadio IV.

La durata media del trattamento è stata di 10 settimane (range 8-12 settimane). Sono state rilevate 6 risposte parziali (30%), 6 stabilizzazioni di malattia (30%) e 8 progressioni (40%).

La qualità di vita dei nostri pazienti è stata più che soddisfacente, con una bassa tossicità ed un miglioramento del performance status nel 30% dei casi alla fine del trattamento.

Una neutropenia di grado III è stata osservata solo in 4 pazienti ed è regredita dopo 7-8 giorni senza l'ausilio di fattori di cre-

Tabella 1 - Caratteristiche di presentazione ed evoluzione di 20 pazienti con NSCLC, trattati con Vinorelbina

Paziente	Sesso	Età (anni)	Istotipo	TNM	Stadio	Vinorelbina (n. cicli)	Risposta ^a	Durata della risposta (mesi)	Sopravvivenza (mesi)
C.V.	M	71	Epidermoide	T3N3M0	IIIB	10	NR	-	8
U.V.	M	73	Epidermoide	T3N2M1 (scheletro)	IV	8	P	-	7
T.U.	F	74	Epidermoide	T4N1M0	IIIB	12	RP	5	10
R.B.	M	72	Adenocarcinoma	T3N2M1 (scheletro)	IV	10	NR	-	9
U.L.	M	74	Epidermoide	T3N3M0	IIIB	10	NR	-	8
I.P.	M	75	Adenocarcinoma	T3N1M1 (fegato)	IV	12	RP	4	9
A.B.	M	75	Epidermoide	T3N2M1 (fegato)	IV	8	P	-	8
R.O.	M	73	Epidermoide	T2N2M1 (fegato)	IV	8	P	-	6
G.L.	F	77	Adenocarcinoma	T3N2M1 (fegato)	IV	10	NR	-	8
V.B.	F	75	Epidermoide	T3N3M0	IIIB	8	P	-	7
T.O.	M	71	A grandi cellule	T3NOM1 (fegato+ scheletro)	IV	8	P	-	7
D.T.	M	73	Adenocarcinoma	T4N1M1 (fegato)	IV	12	RP	3	8
Z.L.	M	74	Epidermoide	T4N3M1 (fegato+surrene)	IV	8	P	-	7
S.P.	M	76	Epidermoide	T3N2M1 (scheletro)	IV	12	RP	4	9
O.G.	M	72	Adenocarcinoma	T3N3M0	IIIB	8	P	-	7
C.A.	M	74	Epidermoide	T4N1M0	IIIB	10	NR	-	10
S.C.	M	71	A grandi cellule	T4N1M0	IIIB	12	RP	3	8
U.N.	F	71	Adenocarcinoma	T2N3M1 (scheletro)	IV	12	RP	3	9
I.L.	M	73	Adenocarcinoma	T3N2M1 (surrene)	IV	10	NR	-	9
O.P.	M	75	Epidermoide	T3N1M1 (surrene)	IV	8	P	-	8

^aRP = risposta parziale; NR = nessuna risposta; P = progressione

Tabella 2 - Caratteristiche dei pazienti

N. pazienti	
– maschi	16
– femmine	4
Età media in anni (range)	73 (71-77)
Performance status (ECOG)	
– grado 1	10
– grado 2	10
Tipo istologico	
– carcinoma epidermoide	11
– adenocarcinoma	7
– carcinoma a grandi cellule	2
Stadio	
– IIIB	7
– IV	13
Risposta alla vinorelbina	
– risposta parziale	6
– nessuna risposta	6
– progressione	8
Sopravvivenza media in settimane (range)	32 (26-40)

scita; non si è mai riscontrata anemia grave (nessun paziente è stato trasfuso); la neurotossicità è stata al massimo di grado II; il vomito è stato di modesta entità e ben controllato con granisetron (Tabella 3).

La sopravvivenza media è risultata di 32 settimane.

Discussione

Il gruppo ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group) ha recentemente pubblicato i risultati di uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, che ha confrontato la sola terapia di supporto *versus* VNB 30 mg/m² endovena, giorni 1 e 8 ogni 21 giorni, per un massimo di 6 cicli¹⁰.

Criteri di inclusione erano: diagnosi istologica di NSCLC, età >70 anni, ECOG performance status ≤2 e malattia in stadio IIIB o IV. Erano esclusi pazienti con metastasi cerebrali, precedente chemioterapia, precedente neoplasia in altra sede e compromissione midollare, epatica o renale.

L'obiettivo dei ricercatori ELVIS era di includere nello studio 350 pazienti ma, vista la lentezza dell'arruolamento, essi hanno preferito chiuderlo anticipatamente, dopo aver randomizzato 191 pazienti. Di questi, 37 non hanno raggiunto un follow-up sufficiente per valutare l'efficacia del trattamento. Sono pertanto stati

Tabella 3 - Tossicità da vinorelbina secondo la classificazione del National Cancer Institute

	Grado I (n. pazienti)	Grado II (n. pazienti)	Grado III (n. pazienti)	Grado IV (n. pazienti)
Neutropenia	10	6	4	-
Anemia	16	4	-	-
Piastrinopenia	12	7	1	-
Nausea/vomito	19	1	-	-
Neurotossicità	20	-	-	-

analizzati 154 pazienti, 76 dei quali randomizzati a VNB e 78 alla sola terapia di supporto.

L'87% dei pazienti era di sesso maschile, l'età media di 74 anni, il 75% dei pazienti si presentava con malattia in stadio IV e più dell'80% con ECOG performance status di 1 o 2.

I questionari EORCT hanno mostrato una qualità di vita superiore nei pazienti trattati con VNB rispetto a quelli non trattati; sono stati rilevati, inoltre, una diminuzione del dolore e della dispnea e un miglioramento delle funzioni cognitive nel gruppo trattato con VNB, con una tossicità accettabile ed una sopravvivenza mediana di 28 settimane contro le 21 settimane della terapia di supporto.

La sopravvivenza ad un anno è stata del 14% nel braccio della terapia di supporto e del 32% nel gruppo trattato con VNB; in tale gruppo si sono osservate una risposta completa e 14 risposte parziali (risposta globale 19,7%), mentre una stabilità di malattia è stata registrata in 23 pazienti (30,3%) ed una progressione in 32 (42,1%).

Il trattamento è stato interrotto in 5 pazienti per tossicità; in 3 per stipsi di grado III (rispettivamente dopo 2, 4 e 5 cicli), in uno per stipsi di grado IV (dopo 4 cicli) ed in un altro per cardiotossicità di grado II (aritmia atriale) dopo 2 cicli.

Altri tipi di tossicità, che comunque non hanno determinato un'interruzione della terapia, sono stati: leucopenia di grado IV (in 3 pazienti), vomito di grado III (in un paziente) e alopecia di grado III (in 3 pazienti).

I risultati di questo trial sono stati superiori alle aspettative: è stato ottenuto infatti l'obiettivo atteso di migliorare la qualità della vita ed inoltre è stata osservata una differenza significativa nella sopravvivenza (la sopravvivenza mediana è aumentata di almeno 2 mesi e la sopravvivenza ad un anno è raddoppiata).

Il nostro studio è sovrapponibile a quello del gruppo ELVIS per quanto riguarda i criteri di inclusione dei pazienti, i dosaggi della VNB e le modalità di valutazione clinica; una piccola differenza riguarda solo i tempi di somministrazione della VNB: ogni settimana nel nostro caso, due settimane di trattamento ed una di astensione nello studio ELVIS (per limitare la tossicità midollare). I risultati sono stati comunque, anche nella nostra limitata esperienza, lusinghieri sia in termini di risposta che di tollerabilità.

I risultati dello studio ELVIS indicano, dunque, che la chemioterapia può essere una valida opportunità anche nell'anziano, benché in questo tipo di paziente debba essere usata molta cautela per i regimi polichemioterapici e, in particolare, per quelli contenenti cisplatino che, data la loro potenziale tossicità, necessitano di ulteriori studi randomizzati che ne confermino l'efficacia. E' in ogni caso possibile che anche pazienti anziani con un buon performance status siano in grado di sopportare regimi citostatici più aggressivi, anche se tale ipotesi va dimostrata con adeguati studi clinici.

Si può pertanto sostenere che la migliore terapia di supporto potrebbe non rappresentare più il braccio di controllo nei trial futuri; la VNB si è dimostrata sicura ed efficace e ha prolungato la sopravvivenza. Probabilmente questo citostatico sarà impiegato come braccio di controllo negli studi futuri.

Concludendo, non sembra giustificato un negativismo terapeutico se si considera che vi è un trattamento che migliora la durata e la qualità di vita, e la VNB potrebbe rappresentare la terapia di scelta nei NSCLC, in particolare nei pazienti di età superiore ai 70 anni.

Bibliografia

1. Carlei G, Carlei F, Cantone A, *et al.* Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 794-800.
2. Cormier Y, Bergeron D, Laforge J, *et al.* Benefits of polychemotherapy in advanced non small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 845-9.
3. Rapp E, Pater JC, William A, *et al.* Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non small cell lung cancer. Report of Canadian multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-41.
4. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-908.
5. Silverberg E, Lubera A. Cancer statistics, 1988. *CA Cancer J Clin* 1988; 58: 5-22.
6. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, *et al.* A phase II study of vinorelbine, a new derivative of vinca alkaloids for previously untreated advanced non small cell lung cancer. Japan Vinorelbine Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 1994; 11: 385-91.
7. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J, *et al.* A three-arm trial of vinorelbine (Navelbine) plus cisplatin, vindesine plus cisplatin, and single-agent vinorelbine in the treatment of non small cell lung cancer; an expanded analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
8. Gridelli C, De Marinis F, Iannello C, *et al.* Phase II study of vinorelbine in elderly patients with stage III-B non small cell lung cancer; activity, symptom's relief and optimal schedule. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 12: 153-67.
9. Colleoni M, Gaion F, Nelli P, *et al.* Weekly vinorelbine in elderly patients with non small cell lung cancer. *Tumori* 1994; 80: 448-52.
10. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Vinorelbine in elderly patients with non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.

Test genetico per il tumore mammario ereditario: qual è l'interesse nella popolazione?

Genetic testing for hereditary breast cancer: what interest in the general population?

Michele Bruno*, Stefania Tommasi*, Alessandro Cicoria**, Michele Rinaldi**, Angelo Paradiso* e Francesco Schittulli**

* Laboratorio Oncologia Sperimentale Clinica, Istituto Oncologico di Bari, IRCCS, Bari, Italia

** Dipartimento Donna, Istituto Oncologico di Bari, IRCCS, Bari, Italia

Riassunto

Finalità. Il grado di interesse della popolazione nei confronti dei test genetici per la suscettibilità ai tumori rappresenta un aspetto importante nell'ambito della programmazione di screening molecolari. Il test genetico per l'identificazione di alterazioni molecolari dei geni BRCA1 e BRCA2 nelle pazienti con carcinoma mammario è attuabile soltanto da alcuni anni e viene eseguito correntemente solo in alcuni Centri specialistici. Essendo innegabile la sua validità clinica, rimane da valutare l'accettabilità e le implicazioni socio-culturali legate a tali indagini laboratoristiche. **Metodi.** In questo lavoro abbiamo esaminato studi internazionali, prevalentemente dagli Stati Uniti d'America, che hanno analizzato questo aspetto, sia prima della disponibilità del test che più recentemente. La ricerca è stata indirizzata soprattutto su studi già riferiti che sviluppano tematiche psicologiche inerenti la salute. **Risultati.** La maggioranza degli studi ha indicato un elevato interesse della popolazione generale e dei pazienti a rischio per mutazione genetica verso i test genetici. Eur. J. Oncol., 8 (2), 95-98, 2003

Parole chiave: carcinoma mammario ereditario, BRCA1, BRCA2, screening molecolare

Introduzione

Il carcinoma mammario è il tumore femminile più frequente nei Paesi più sviluppati. I progressi delle conoscenze sulle basi

Summary

Aim. The interest of the general population in genetic testing for cancer susceptibility has an important rôle in planning molecular screening programmes. Only in recent years has a genetic test been available for the evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients, and it is currently performed only in a few specialized Institutes. Although the clinical relevance of this test is undeniable, we have no evidence on its acceptability by the population nor on the social and cultural implications related to this laboratory investigation. **Methods.** In this paper we have considered several international studies, mainly from the United States, that analysed this aspect before and after the test became available. The research was principally focussed on previously reported investigations on psychological involvement in health problems. **Results.** Most of the studies indicated high interest in genetic testing both of the general population and of patients with familial history of breast cancer. Eur. J. Oncol., 8 (2), 95-98, 2003

Key words: hereditary breast cancer, BRCA1, BRCA2, molecular screening

biologiche e genetiche del carcinoma mammario¹⁻³ hanno determinato una crescente consapevolezza dell'importanza della storia familiare nel determinare la suscettibilità alla malattia.

È stato stimato che circa il 5-10% dei casi di carcinoma mammario sono dovuti a predisposizione genetica⁴. Tra i geni coinvolti in tale neoplasia, BRCA1 e BRCA2 sono quelli maggiormente implicati. Mutazioni di tali geni sono osservate in una significativa percentuale di famiglie con casi multipli di tumori mammari ed ovarici⁵ e ciò vuol dire che donne con una mutazione in BRCA1 e/o 2 hanno un rischio cumulativo di sviluppare un carcinoma

Pervenuto/Received 16.9.2002 - Accettato/Accepted 30.12.2002

Indirizzo/Address: Dr. Angelo Paradiso, Laboratorio Oncologia Sperimentale Clinica, Istituto Oncologico di Bari, Via Amendola 209, 70126 Bari, Italia - Tel./Fax 0039/080/5555561

E-mail: paradiso.io.bari@virgilio.it

mammario nel corso della propria vita compreso tra il 55% e l'85%, oltre alla probabilità di presentare un carcinoma ovarico stimata tra il 15% e il 65%⁶.

Tuttavia, la grande maggioranza dei casi si presenta sporadicamente, senza componente familiare, perciò sarebbe inappropriato estendere a tutta la popolazione uno screening genetico per individuare tali mutazioni. Infatti si adoperano criteri di selezione per poter identificare i soggetti eleggibili all'analisi molecolare di questi geni; tali criteri stimano la probabilità di insorgenza di un tumore mammario in relazione all'età, al momento della diagnosi e alla storia personale e familiare di tumore.

Negli ultimi anni, anche in Italia, c'è stato un aumento delle richieste di prestazioni presso centri specializzati che offrono consulenza genetica, valutazione del rischio genetico e, in una piccola percentuale dei soggetti identificati ad alto rischio, il test genetico per suscettibilità al tumore.

Attualmente, gli alti costi dovuti soprattutto alla complessa metodologia applicata e i problemi etico-sociali limitano l'utilizzo nella pratica clinica delle analisi genetico-molecolari. Queste, quindi, vengono eseguite presso un numero limitato di strutture specialistiche soprattutto nell'ambito di progetti di ricerca e di sperimentazione clinica.

Il riscontro di alterazioni dei geni BRCA1 e 2, e quindi l'individuazione di soggetti a rischio di sviluppare un tumore risulta di estrema utilità, per l'applicabilità di programmi di stretta sorveglianza clinica e strumentale e di prevenzione farmacologica (tamoxifen)⁷ o chirurgica (mastectomia o ovariectomia profilattica)⁸.

E' importante dunque valutare la conoscenza della popolazione sulla possibilità di utilizzazione di tali indagini ed il suo reale interesse per programmi di screening genetico.

Interesse della popolazione per il test genetico per carcinoma mammario ereditario

Nella prima metà degli anni '90, prima della disponibilità del test genetico, sono partiti negli Stati Uniti studi volti a valutare l'interesse per gli stessi test in soggetti appartenenti a famiglie con casi multipli di carcinoma mammario ed ovarico e in parenti di pazienti affetti da carcinoma mammario od ovarico^{9, 10}. La maggior parte degli studi si è basata su indagini telefoniche ad una media di 120 soggetti ciascuna ed ha evidenziato un elevato interesse a sottoporsi al test in più del 75% dei casi. Tali risultati preliminari hanno dato un forte impulso ai programmi di ricerca e di consulenza disegnati per valutare le linee di comportamento in questo ambito e per definire i metodi di formazione dei consulenti genetici e di organizzazione dei servizi di genetica relativi al test per BRCA1 e BRCA2.

L'interesse, nelle pazienti con carcinoma mammario/ovarico, è aumentato dopo che è stato avviato l'uso del test, come dimostrato da un altro studio statunitense¹¹ in cui 200 pazienti selezionate dagli elenchi dei medici di base e dal registro tumori sono state randomizzate in un trial che prevedeva il test gratuito per BRCA1 e BRCA2.

Anche fra le donne nella popolazione generale, l'interesse per il test di suscettibilità al tumore mammario è risultato molto elevato (oltre il 90% delle donne intervistate lo avrebbe fatto se il test fosse stato gratuito)^{12, 13}. Tra le motivazioni citate venivano soprattutto riferite la volontà di definire il rischio per i propri figli, la possibilità di decidere circa l'opportunità di una chirurgia pro-

filattica, ed il proposito di migliorare le proprie abitudini di vita e di seguire le raccomandazioni dei programmi di screening per carcinoma mammario. Tra le altre motivazioni c'erano anche la possibilità di decidere se sposarsi o avere figli. Infine una piccola percentuale delle partecipanti ha motivato l'interesse come un desiderio altruistico di aiutare la ricerca o di poter beneficiare altri componenti della famiglia^{9, 10, 14}.

Va comunque sottolineato che l'interesse verso gli screening di tipo genetico non presuppone sempre che le donne che per anamnesi presentino un alto rischio di avere una mutazione genetica, si sottopongono poi al test con maggiore convinzione rispetto alle altre^{14, 15}.

Un altro fattore da tener presente nell'applicazione di screening genetici è l'implicazione di tipo psicosociale conseguente alla ipotetica diffusione dei test. Gli studi che hanno valutato questo aspetto sono stati condotti su più di 100 donne, parenti di primo grado di pazienti affette da carcinoma mammario, a cui tramite interviste telefoniche è stato chiesto di ipotizzare la propria reazione alla conoscenza del risultato negativo del test (cioè di non essere portatori di una mutazione genetica). Le risposte esprimevano l'aspettativa che tale risultato avrebbe comunque indotto una maggiore attenzione verso la propria salute (80%), avrebbe attenuato la preoccupazione (70%) e lo stato depressivo (64%) correlato ai rischi di sviluppare un tumore e, in definitiva, ipotizzavano un miglioramento della qualità della propria vita (76%). Al contrario, in maniera prevedibile, le partecipanti risposero che si sarebbero aspettate l'insorgenza di depressione (80%), ansia (83%) e deterioramento nella qualità della vita (46%)⁹ ad una risposta positiva al test (cioè di essere portatore di mutazione genetica)¹⁵.

Questi dati hanno evidenziato non solo l'importanza della consulenza genetica ma anche di quella psicologica prima e dopo l'effettuazione dei test. Questo è stato dimostrato anche da uno studio più recente che, intervistando più di 200 soggetti tra uomini e donne, ha evidenziato una maggiore disponibilità a sottoporsi al test in soggetti che avevano avuto consulenza genetica e che questa disponibilità era fortemente influenzata dal contesto familiare, dalla paura di sviluppare tumori e quindi dalla propria fragilità psicologica¹⁴. A conferma di ciò, coloro che decidevano di partecipare ad una consulenza genetica per l'accertamento del rischio di carcinoma mammario fra i parenti delle pazienti affette dallo stesso tumore erano più frequentemente persone con buona istruzione, con elevato reddito e persone che adottavano precauzioni per la propria salute (soggetti non fumatori, non alcolisti e donne che si sottoponevano con regolarità a controlli clinici al seno); inoltre, ben rappresentato risultava il gruppo delle donne che richiedevano una consulenza genetica con la speranza di ridurre il proprio stato d'ansia per la possibilità di sviluppare un tumore.

In conclusione, sembra che l'interesse a sottoporsi a test genetici sia maggiore in donne che di propria volontà si sono rivolte a specialisti esprimendo la loro preoccupazione circa l'insorgenza del tumore mammario, rispetto alle donne reclutate dai registri dei ricoveri, registri tumori, elenchi dei medici di base, ecc.¹⁴.

Di qui l'importanza di migliorare il grado di conoscenza riguardo le problematiche genetiche nella popolazione. Del resto, per esempio, la conoscenza dei dettagli di procedura del test non è direttamente associata con la decisione positiva di sottoporsi al test, per cui una maggiore conoscenza potrebbe aumentare la percentuale di soggetti che rispondono positivamente.

Come è facilmente evidenziabile, la maggior parte degli studi finora condotti rispecchia la realtà etnico-sociale statunitense, mentre poco si sa di quella europea e ancor meno di quella italiana.

Progetto di screening molecolare per carcinoma mammario ereditario in Puglia

Da alcuni mesi è stato avviato un progetto di ricerca, finanziato dal Ministero della Salute e coordinato amministrativamente dalla Regione Puglia, sulla fattibilità di un programma di screening molecolare per carcinoma mammario eredo-familiare in Puglia. Tale progetto è diretto dal Dipartimento Donna e condotto dall'U.O. di Oncologia Sperimentale Clinica dell'Istituto Oncologico di Bari, in collaborazione con la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori ed altri centri oncologici della Regione. Obiettivo del progetto è la valutazione del grado di conoscenza dell'utenza pugliese sui test genetici, il livello di interesse per la realizzazione di un Servizio di screening molecolare, la percentuale di pazienti con familiarità per carcinoma mammario e l'eventuale accettabilità della diagnostica laboratoristica da parte dei soggetti a rischio. Per tale motivo la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori sta sottoponendo alla propria utenza, come campione di popolazione pugliese, un questionario in cui sono analizzate le diverse variabili che possono influenzare la scelta di sottoporsi o meno ad analisi genetica: fattori demografici, socio-culturali, economici e variabili di natura psicologica e caratteriale. I risultati dell'indagine conoscitiva, che riguarderà alcune migliaia di soggetti, forniranno dati interessanti da poter confrontare con quelli degli studi americani, in considerazione delle differenze culturali e sociali della popolazione presa in esame.

Tra gli obiettivi di tale progetto c'è inoltre lo studio di modelli organizzativi e gestionali attuabili, valutando la reale possibilità di istituire consultori appropriati per consulenza genetica e laboratori regionali in cui sia possibile eseguire il test genetico per suscettibilità al cancro della mammella.

L'indagine relativa ai pazienti con familiarità per carcinoma mammario è condotta su una serie consecutiva di pazienti che si presentano al Dipartimento Donna dell'Istituto Oncologico con prima diagnosi di carcinoma mammario: esse rappresentano più del 50% delle pazienti con carcinoma mammario in Puglia. Tali pazienti sono inoltre valutate per la definizione del livello di rischio di presentare mutazione genetica del gene BRCA1, attraverso un modello matematico elaborato per tale finalità, il software BRCAPRO, basato sul metodo bayesiano, contenente alcuni modelli di predizione quali quello di Berry-Parmigiani, quello di Claus e quello di Gail. Tale software consente di porre l'indicazione al test genetico sulla base di dati cumulativi osservati in migliaia di pazienti sottoposte al test precedentemente. Per le pazienti a più elevato rischio è in corso l'analisi mutazionale del gene BRCA1, tramite sequenziamento diretto. E' quindi possibile ottenere dati sull'incidenza delle forme di carcinoma mammario di tipo familiare/ereditario e sul tipo e percentuale delle alterazioni molecolari ad esse correlate, con l'identificazione di eventuali associazioni tra il genotipo mutato ed il fenotipo tumorale. I risultati preliminari, relativi all'anamnesi per familiarità oncologica, sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2.

Nella Tabella 1 i dati circa la percentuale delle pazienti che forniscono consenso informato al prelievo ematico per il test genetico,

Tabella 1 - Casistica consecutiva di pazienti con prima diagnosi di carcinoma mammario osservate presso l'U.O. di Senologia (Dipartimento Donna) dell'Istituto Oncologico di Bari dal 1° marzo 2002 al 31 luglio 2002

Pazienti	N.	%
Aderenti allo studio	245	82
Non aderenti allo studio	55	18
Totale	300	100

Tabella 2 - Anamnesi per familiarità oncologica delle 245 pazienti incluse nello studio, ricoverate presso l'U.O. di Senologia (Dipartimento Donna) dell'Istituto Oncologico di Bari dal 1° marzo 2002 al 31 luglio 2002

	N.	%
<i>Storia clinica personale</i>		
Età <35 anni	10	4
Carcinoma mammario bilaterale	6	2,5
Carcinoma ovarico sincrono o metacrono	0	0
<i>Storia clinica familiare</i>		
Nessun parente con carcinoma mammario od ovarico	152	62
Almeno una parente di 1° e/o 2° grado affetta da carcinoma mammario od ovarico	93	38
Una parente di 1° e/o 2° grado	64	68
Mammella	58	
Ovaio	6	
Due parenti di 1° e/o 2° grado	23	25
Mammella	23	
Ovaio	1	
Tre parenti di 1° e/o 2° grado	6	7
Mammella	5	
Ovaio	1	
Pazienti con età inferiore a 45 anni	27	29

mostrano una estesa adesione (82%). Tra le motivazioni per la negazione del consenso, prevalgono condizioni di malessere soggettivo o difficoltà di comprensione delle finalità dello studio rispetto a scarso interesse personale allo studio o alla considerazione di inutilità del test genetico.

Nella Tabella 2 si può notare l'elevata incidenza dei casi con storia familiare di tumore mammario od ovarico (38%), con valori lievemente al di sopra di quelli internazionali, che invece riportano approssimativamente storia familiare nel 20-30% dei pazienti.

Conclusioni

I tumori mammari attribuibili a mutazione germinale rappresentano soltanto una piccola percentuale di queste neoplasie. Tuttavia, in considerazione dell'alta incidenza dei tumori mammari, la loro identificazione e le efficaci opzioni preventive riguardano un numero elevato di donne. Inoltre, le indagini conoscitive evidenziano un elevato interesse nella popolazione per la possibilità di conoscere il proprio livello di rischio. Quindi è auspicabile che si superino le difficoltà scientifiche ed organizzative, per attuare test molecolari affidabili e per la gestione di programmi di screening molecolare che si affianchino alle altre modalità di prevenzione dei tumori.

Ringraziamenti

Studio parzialmente finanziato dal Ministero della Salute (P.F. SBPQ - DI - 6/7 2001)

Bibliografia

1. Paradiso A, Pezzetta A, Cellamare G, *et al.* GnRH receptors in human breast cancer and its contiguous not-involved breast tissue. *J Endocrinol Invest* 2000; 23 (2): 90-6.
2. Paradiso A, Serio G, Fanelli M, *et al.* Predictability of monthly and yearly rhythms of breast cancer features. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67 (1): 41-9.
3. Paradiso A, Ventrella V, Farchi G, *et al.* Mammographic aspect, cell kinetics and hormone receptors status of operable breast cancer. *Oncology* 1993; 50: 104-9.
4. Claus EB, Schidkraut JM, Thompson WD, *et al.* The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77: 2318-24.
5. Frank TS, Manleu SA, Olopade OI, *et al.* Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417-25.
6. Ford D, Easton DF, Stratton M, *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.
7. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, *et al.* Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352 (9122): 93-7.
8. Meijers-Hijboer H, van Geel B, van Putten WL, *et al.* Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345 (3): 159-64.
9. Lerman C, Seay J, Balshem A, *et al.* Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995; 57 (3): 385-92.
10. Struwing JP, Lerman C, Kase RG, *et al.* Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4 (2): 169-73.
11. Bluman LG, Rimer BK, Berry DA, *et al.* Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 1040-6.
12. Chaliki H, Loader S, Levenkron JC, *et al.* Women's receptivity to testing for a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health* 1995; 85 (8 pt 1): 1133-5.
13. Andrykowski MA, Lightner R, Studts JL, *et al.* Hereditary cancer risk notification and testing: how interested is the general population? *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 2139-48.
14. Armstrong K, Calzone K, Stopfer J, *et al.* Factors associated with decisions about clinical BRCA1/2 testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9 (11): 1251-4.
15. Geller G, Doksum T, Bernhardt BA, *et al.* Participation in breast cancer susceptibility testing protocols: influence of recruitment source, altruism, and family involvement on women's decisions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8 (4 pt 2): 377-83.

Phase II trial with a new corticosteroid regimen for the prevention of fluid retention in advanced breast cancer patients treated with docetaxel

Studio di fase II con un nuovo regime di corticosteroidi nella prevenzione della ritenzione di liquidi nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato trattato con docetaxel

Achille Panetta, Elena Amaducci, Alessandra Ferrari, Roberto Maccaferri, Vida Pajetta, Silvia Gambini and Maria Luisa Geminiani

Department of Medical Oncology, Public Health Unit of North Bologna, Bentivoglio (BO), Italy

Summary

Background. Fluid retention is an adverse event associated with docetaxel. Phase II clinical trials have shown that 5-day corticosteroid comedication, starting one day before docetaxel infusion, significantly reduces the incidence and severity of fluid retention. This prophylactic corticosteroid regimen is currently recommended for patients receiving docetaxel. The aim of this study was to evaluate the utility of a new corticosteroid regimen in reducing the incidence and severity of docetaxel fluid retention. **Patients and methods.** Docetaxel was administered at the dose of 75 mg/m² as one hour intravenous infusion every 3 weeks to patients with advanced breast cancer. All patients were premedicated with dexamethasone 20 mg by slow i.v. infusion 30 minutes prior to docetaxel administration plus an antihistaminic drug (clorphenamine 10 mg i.v.). All patients received prednisone given orally at the dose of 25 mg on days 1, 2 and 3. A specific three-point severity-grading system was used for fluid retention: grade I (mild), grade II (moderate) and grade III (severe). **Results.** Thirty-seven patients with metastatic breast cancer entered the study. The median age was 55 years (range 37-66), and the median baseline performance status was 1 (range 0-2). A total of 259 cycles of docetaxel were administered. The median cumulative dose was 525 mg/m² (range 300 - 1050). Fluid retention (grade I) occurred in 6 (16%) patients. In all patients clinical appearance of fluid retention was a soft pitting oedema, limited to the ankles. No moderate (grade II) or severe (grade III) fluid retention was observed and no patient dis-

Riassunto

Premessa. La ritenzione di liquidi è un evento avverso associato al docetaxel. Studi clinici di fase II hanno dimostrato che la comedicazione per 5 giorni con cortisonici, iniziando il giorno prima dell'infusione del docetaxel, riduce in maniera significativa l'incidenza e la severità della ritenzione di liquidi. Questo regime profilattico con cortisonici è attualmente raccomandato per i pazienti candidati ad un trattamento con docetaxel. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'utilità di un nuovo regime di cortisonici nel ridurre l'incidenza e la severità della ritenzione di liquidi da docetaxel. **Pazienti e metodi.** Il docetaxel è stato somministrato alla dose di 75 mg/m² per via endovenosa, in infusione di un'ora ogni 3 settimane, a pazienti con carcinoma mammario metastatico. Tutte le pazienti sono state premedicate con desametasone 20 mg, somministrato lentamente per via endovenosa, 30 minuti prima della somministrazione del docetaxel, in associazione ad un anti-istaminico (clorfenamina 10 mg per via endovenosa). Tutte le pazienti hanno ricevuto il prednisone in un'unica dose di 25 mg per via orale nei giorni 1, 2 e 3. Per valutare l'entità della ritenzione di fluidi è stata utilizzata una scala di gravità con 3 diversi gradi: grado I (lieve), grado II (moderata) e grado III (severa). **Risultati.** Trentasette pazienti con carcinoma mammario metastatico sono entrate nello studio. L'età mediana era di 55 anni (range 37-66) e il performance status mediano basale era di 1 (range 0-2). Sono stati somministrati in totale 259 cicli. La dose cumulativa mediana è stata di 525 mg/m² (range 300 - 1050). Ritenzione di fluidi (grado I) è stata osservata in 6 pazienti (16%). In tutte le pazienti la manifestazione clinica della ritenzione di fluidi era limitata ad un modesto edema attorno alle caviglie. Non sono stati osservati casi di ritenzione di liquidi di grado moderato (grado II) o severo (grado III) e nessuna paziente ha interrotto il trattamento per questo evento. **Conclusioni.** Il

Pervenuto/Received 12.9.2002 - Accettato/Accepted 15.1.2003

Indirizzo/Address: Dr. Achille Panetta, Servizio di Oncologia Medica, Azienda USL Bologna Nord, Ospedale di Bentivoglio, via Marconi 35, 40010 Bentivoglio (BO), Italia

Tel. 0039/051/6644221 - Fax 0039/051/6644030

continued treatment for this event. **Conclusions.** The new corticosteroid regimen effectively reduced the overall incidence and severity of fluid retention. However, further studies are needed to establish the optimal dose and schedule of its administration. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 99-101, 2003

Key words: fluid retention, docetaxel, breast cancer, corticosteroid

Introduction

Docetaxel is a semisynthetic member of the taxoid group of antineoplastic agents. At the recommended dosage of 75-100 mg/m², given as one hour infusion every 3 weeks, docetaxel monotherapy produces impressive response rates in a variety of advanced malignancies, particularly metastatic breast cancer¹ and non-small-cell lung cancer².

Fluid retention is an adverse event associated with docetaxel and this can occasionally lead to discontinuation of treatment. This adverse event is usually characterised by peripheral oedema and weight gain, but also by ascites, pleural, pericardial effusion or a combination of them. Docetaxel-induced fluid retention is not accompanied by episodes of dehydration, oliguria or hypotension and is slowly reversible after cessation of docetaxel treatment. The symptomatology is indicative of a capillary hyperpermeability syndrome. Capillary filtration test analysis showed a two step process for fluid retention generation, with progressive congestion of the interstitial space by proteins and water, starting between the second and the fourth cycle, followed by insufficient lymphatic drainage³.

The development of fluid retention appears to be related to the cumulative dose administered and occurs typically after 3-5 cycles of therapy⁴.

However, in phase II clinical trials, the incidence of severe cases of fluid retention was reduced from 20% to 6% with a 5 day corticosteroid treatment (dexamethasone 8 mg b.i.d.), starting one day before docetaxel administration. At the same time, the number of patients discontinuing treatment was reduced from 32% to 3%, while the median cumulative dose, for the onset of moderate or severe fluid retention, was increased from 490 to 746 mg/m²⁵.

As a result, this prophylactic corticosteroid regimen is currently recommended for docetaxel patients in whom corticosteroid use is not contraindicated. The aim of this study was to evaluate the utility of a new corticosteroid regimen in reducing the incidence and severity of docetaxel fluid retention.

Patients and methods

Selection of patients

Criteria for eligibility included: metastatic breast cancer patients aged 18-70; adequate haematologic, renal and hepatic functions; a WHO performance status of 0 to 2, and a life expectancy of at least 12 weeks.

Concomitant diuretics, calcium antagonists, flavonoid therapy and other experimental drugs under study were non permitted. Specific conditions for ineligibility were: concurrent serious med-

nuovo regime di cortisonici riduce effettivamente l'incidenza globale e la severità della ritenzione di liquidi. Futuri studi dovranno però stabilire la dose ed il regime di somministrazione ottimali. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 99-101, 2003

Parole chiave: ritenzione di fluidi, docetaxel, carcinoma della mammella, corticosteroidi

ical illness, evidence of effusions, signs of localized or generalized oedema, inferior limb ulcers from trophic venous or arterial aetiology and previous therapy with paclitaxel or docetaxel.

Treatment plan

Docetaxel was administered at a dose of 75 mg/m² as one hour intravenous infusion every 3 weeks. All patients were premedicated with dexamethasone 20 mg, by slow i.v. infusion, 30 minutes prior to docetaxel administration plus an antihistaminic drug (chlorphenamine 10 mg/i.v.). All patients received prednisone given orally at a dose of 25 mg on days 1, 2 and 3.

Fluid retention evaluation

Specific investigations were performed for fluid retention, which was defined as at least one event of oedema or peripheral oedema, effusion (pleural effusion, ascites, pericardial effusion) and weight gain. Clinical measurements of ankles, calves, thighs, hips and waist were performed every 3 weeks. At the same time, body weight was assessed by the patient twice a day. A specific three-point severity-grading system was used for fluid retention: grade I (mild), grade II (moderate) and grade III (severe) (Table 1).

Results

Thirty-seven patients with metastatic breast cancer entered the study. The median age was 55 years (range 37-66), and the median baseline performance status was 1 (range 0-2). A total of 259 cycles of docetaxel were administered at the dose of 75 mg/m². The median cumulative dose was 525 mg/m² (range 300-1050).

Fluid retention (grade I) occurred in 6 (16%) patients. In all patients clinical appearance of the fluid retention was a soft pitting oedema, limited to the ankles. No moderate (grade II) or severe (grade III) fluid retention was observed and no patient discontinued treatment. No significant weight changes were observed. Fluid retention appeared to be cumulative: the median cumulative dose of docetaxel at its onset was 450 mg/m² (6 treatment cycles).

Discussion

The results of this study have confirmed the relationship between cumulative dose and the development of a reversible fluid retention syndrome in advanced breast cancer patients treated with docetaxel. The most frequent clinical appearance of fluid retention was a peripheral soft pitting oedema of the lower extremities.

Table 1 - Fluid retention grading

Severity grading	Oedema	Effusion
I Mild	Asymptomatic and/or very well tolerated and/or dependent in evening only	Asymptomatic No intervention required
II Moderate	Moderate functional impairment and/or pronounced and well-tolerated and/or dependent throughout day	Symptomatic effusion, drainage may be required - exertional dyspnoea and/or - chest pain and/or - electrocardiogram changes and/or - abdominal distension
III Severe	Significant impairment of function and/or pronounced and not well-tolerated and/or generalized anasarca	Symptomatic effusion, drainage urgently required - dyspnoea at rest and/or - tamponade and/or - pronounced abdominal distension

The incidence of severe cases of fluid retention and the number of patients discontinuing treatment were reduced by the typi-

cal regimen (dexamethasone 8 mg b.i.d. for 5 consecutive days, starting 1 day before docetaxel administration), while the median cumulative dose for the onset of moderate or severe fluid retention was increased⁵. Similar efficacy has been reported with a 3-day corticosteroid comedication regimen⁶.

Our new corticosteroid regimen effectively reduced the overall incidence and severity of fluid retention. Only 16% of patients presented mild fluid retention (grade I); no moderate (grade II) or severe (grade III) fluid retention was observed. Moreover our regimen is very convenient for single-day oral administration.

The important rôle of corticosteroids in reducing the fluid retention due to docetaxel is no longer questionable; however, further studies are needed to establish the optimal dose and schedule of their administration.

References

1. Figgitt DP, Wiseman LR. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs* 2000; 59 (3): 621-51.
2. Comer AM, Goa KL. Docetaxel: a review of its use in non small cell lung cancer. *Drugs Aging* 2000; 17 (1): 53-80.
3. Béhar A, Pujade-Lauraine E, Maurel A, *et al.* The pathophysiological mechanism of fluid retention in advanced cancer patients treated with docetaxel, but not receiving corticosteroid comedication. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 653-8.
4. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2643-55.
5. Burris HA. Optimal use of docetaxel (Taxotere): maximizing its potential. *Anticancer Drugs* 1996; 7 suppl. 2: 25-8.
6. Riva A, Fumoleau P, Roché H, *et al.* Efficacy and safety of different corticosteroid premedications in breast cancer patients treated with taxotere. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 17: 660.

Measurements of granular ultrafine bio-durable particles for workplace protection

Misurazione delle particelle bio-durevoli granulari ultrafini per la protezione nei luoghi di lavoro

Klaus Rödelberger*, Stefan Podhorsky*, Bernd Brückel*, Dirk Dahmann**, Gerd Dieter Hartfiel** and Hans-Joachim Weitowitz*

* Institute and Outpatient Clinic of Occupational and Social Medicine, Justus-Liebig University, Giessen, Germany

** Institute for the Research on Hazardous Substances, Bochum, Germany

Summary

Aim. The risk of lung cancer which is observed in rodents after inhalation or instillation of granular insoluble dust has to be discussed for granular bio-durable particles without essential specific toxicity. In this context increased biological effects of ultrafine particles <100 nm in diameter should be considered not only for free primary particles (PP), but also for aggregates or agglomerates (A+A) of PP. According to environmental programmes ultrafine aerosols are measured with scanning-mobility-particle-sizers (SMPS), which cannot distinguish between massive particles and A+A. So workplace measuring programmes have been performed, which even during production of carbon black (CB) did not demonstrate ultrafine particles. Therefore, in comparison with SMPS, ultrafine aerosols were characterised by transmission electron microscopy (TEM). Besides free PP those within A+A were registered. **Materials and method.** Welding fumes from manual-metal-arc (MMA)- and metal-inert-gas (MIG)-welding of steel and aluminium, diesel soot, dust from sandstone and CB were produced in testing stations. Concentration and size distribution of A+A were registered by SMPS. TEM-analysis of air samples on nucleopore filters was performed after direct and indirect preparation (from a suspension of the filter deposit). **Results.** SMPS measurements showed concentrations of 0.7×10^9 A+A/mg for CB, 1.3×10^9 A+A/mg for sandstone, 15 to 60×10^9 A+A/mg for welding fumes and up to 740×10^9 A+A/mg for diesel soot. These results were ascertained by EM. In contrast, the number of PP per A+A was about 10 to 20 for diesel soot and MMA-welding, 300 for MIG-welding and >10,000 for CB. While A+A of welding fume disaggregated in aqueous suspension they tended to

Riassunto

Finalità. Il rischio di tumori polmonari che si osserva nei roditori dopo inalazione o instillazione di polveri granulari insolubili deve essere discusso per le particelle granulari bio-durevoli senza sostanziale tossicità specifica. In questo contesto gli aumentati effetti biologici delle particelle ultrafini di diametro <100 nm dovrebbero essere presi in considerazione non solo per le particelle primarie (PP) libere, ma anche per gli aggregati o agglomerati (A+A) di PP. Nell'ambito dei programmi ambientali gli aerosol ultrafini vengono misurati con misuratori di particelle in base alla mobilità (SMPS), che non riescono a distinguere le particelle grossolane dagli A+A. Sono stati così condotti programmi di misurazioni negli ambienti di lavoro, che non hanno evidenziato particelle ultrafini nemmeno durante la produzione di nerofumo. Gli aerosol ultrafini sono stati perciò caratterizzati con il microscopio elettronico a trasmissione (TEM), per avere un confronto con gli SMPS. Oltre alle PP libere, sono state considerate quelle contenute negli A+A. **Materiali e metodi.** Nei punti di rilevazione sono stati prodotti fumi di saldatura provenienti da saldatura di acciaio ed alluminio mediante arco metallico manuale (MMA) e metallo gas inerte (MIG), fuliggine da motori diesel, polvere di arenaria e nerofumo. La concentrazione e la distribuzione per dimensioni degli A+A sono state valutate con SMPS. Dopo preparazione diretta e indiretta (da una sospensione dei depositi del filtro) è stata eseguita l'analisi con TEM dei campioni d'aria su filtri nucleopore. **Risultati.** Le misurazioni con SMPS hanno mostrato concentrazioni di $0,7 \times 10^9$ A+A/mg per il nerofumo, $1,3 \times 10^9$ A+A/mg per la polvere di arenaria, $15-60 \times 10^9$ A+A/mg per i fumi di saldatura e fino a 740×10^9 A+A/mg per la fuliggine da motori diesel. Questi risultati sono stati verificati con EM. Al contrario, il numero di PP per A+A era circa 10-20 per la fuliggine da motori diesel ed i fumi da saldatura mediante MMA, 300 per i fumi da saldatura mediante MIG e >10.000 per il nerofumo. Mentre gli A+A dei fumi di saldatura si disgregavano in soluzione acquosa, quelli da fuliggine tendevano a crescere. Con-

Pervenuto/Received 3.1.2003 - Accettato/Accepted 31.1.2003

Indirizzo/Address: Dr. Klaus Rödelberger, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Gießen, Aulweg 129/III, 35392 Gießen, Deutschland

Tel. 0049/0641/99-41330 - Fax 0049/0641/99-41339

E-mail: Klaus.Roedelsperger@arbmed.med.uni-giessen.de

grow for diesel soot. **Conclusions.** If characterisation of ultrafine workplace aerosols includes the total number of PP per A+A, CB clearly has to be classified as ultrafine, despite the negative results obtained from SMPS, but in accordance with the experimental evidence. Therefore, SMPS measurements should be supplemented by TEM-analysis of air samples. From the number of PP per A+A obtained after indirect preparation the stability of these A+A may be examined. While disintegration of large A+A was observed for concentrations $<1 \mu\text{g/ml}$, for concentrations $>3 \mu\text{g/ml}$ larger A+A could develop. Since suspensions instilled in rats in tumour tests generally contained concentrations $>1 \text{ mg/ml}$, the size of A+A in the lungs of rats should be examined. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 103-112, 2003

Key words: ultrafine particles, lung cancer, carbon black, welding fume, electron microscopy, SMPS

Introduction

Granular bio-durable particles without essential specific toxicity (GBP)

The risk of lung cancer which is observed in rodents after inhalation and instillation of granular insoluble dust has to be discussed for granular bio-durable particles without essential specific toxicity (GBP) (fig. 1).

These particles are called granular since they should not include fibres of the WHO-definition $L > 5 \mu\text{m}$, $D < 3 \mu\text{m}$, $L/D > 3/1$, but it may be argued that this definition is too wide, especially if it is applied to cleavage fragments of non fibrous dusts or to talc and not to fibrous varieties e.g. of the asbestos minerals¹⁻³.

These granular particles may be classified as fine or ultrafine according to their biological effectiveness⁴. While the former correspond to respirable dust, the latter are defined according to their origin from nucleation or condensation and to the diameters of less than 100 nm for the majority of their primary particles^{4,5}. Consid-

clusioni. Se la caratterizzazione delle particelle ultrafini nei luoghi di lavoro comprende il numero totale di PP per A+A, il nerofumo deve essere senz'altro classificato come ultrafine, nonostante i risultati negativi del SMPS, ma tenendo conto dell'evidenza sperimentale. Le misurazioni con SMPS dovrebbero quindi essere completate dall'analisi con TEM dei campioni d'aria. Dal numero di PP per A+A ottenuto dopo preparazione indiretta, può essere valutata la stabilità di questi A+A. Mentre la disintegrazione di grossi A+A è stata osservata per concentrazioni $<1 \mu\text{g/ml}$, per concentrazioni $>3 \mu\text{g/ml}$ si possono formare A+A di maggiori dimensioni. Dato che le sospensioni instillate nei ratti nel corso dei saggi di cancerogenicità contenevano di solito concentrazioni $>1 \text{ mg/ml}$, si dovrebbe valutare la dimensione degli A+A nei polmoni dei ratti. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 103-112, 2003

Parole chiave: particelle ultrafini, carcinoma polmonare, nerofumo, fumi di saldatura, microscopia elettronica, SMPS

ering the different carcinogenic potencies of fine and ultrafine dusts in the rat lung, the borderline may be less than 100 nm^{6,8}. In addition there is some confusion, whether the definition should include agglomerates and aggregates. Finally it should be considered that even fine aerosols obtained from mineral dusts may contain a certain amount of particles of diameters less than 100 nm.

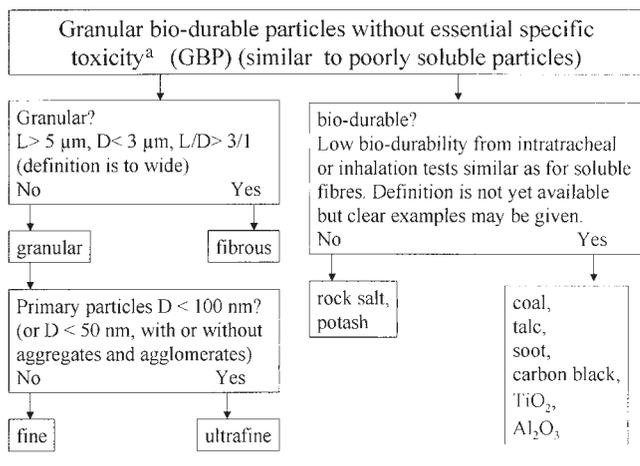
A borderline for the bio-durability has not yet been defined, according to the regulations for the classification of fibres, which were established by the boards of the German government and the EU; bio-durability might be measured from intratracheal instillation or inhalation tests⁹. Already now it may be stated that rock salt and potash, for example, should not be classified as bio-durable while this clearly should be done for coal, soot, carbon black (CB), TiO_2 , Al_2O_3 and talc.

Finally also particles with essential specific toxicity such as crystalline SiO_2 are excluded.

Which particle characteristics describe the toxic and carcinogenic potency best?

If fine particles of 1 μm in diameter are compared to ultrafine particles of 10 nm in diameter the relative effect would increase from 1 to 100 to 1,000,000 when solely the volume, solely the surface or solely the number of the particles are taken as criterion. Differences of this magnitude are not expected to be realistic but if combinations of these parameters are effective, lower differences may occur, which may lead to the best possible measure. Therefore, until the final answer is established, it may be adequate to measure particle surface together with number, mass and diameter to allow comparisons among studies of different dusts and sampling methods¹⁰.

Regarding particle number, the following question has to be answered: which is the correct number of particles? The number of independent airborne particles regardless of their composition? Or the number of all primary particles including those within aggregates and agglomerates? According to the statement of the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)⁴ "characterization of the potential danger associated with ultrafine particles and their aggregates and agglomerates", the increased biological effect of



^aAs it exists for crystalline SiO_2

Fig. 1 - Definition of granular bio-durable particles without essential specific toxicity according to the proposal of Pott and Roller⁸.

ultrafine particles <100 nm in diameter should not exclusively be assessed for free ultrafine primary particles (PP) but also for aggregates or agglomerates (A+A) of these PP. Biological effectiveness may be different for aggregates and for agglomerates, since only the latter are able to deliver free PP and small A+A of D <100 nm after deposition in the lung. Therefore, in addition the disintegration of the A+A in aqueous suspension is of interest.

In this context the biological effects caused by fine and ultrafine particles should be studied in more detail.

- In humans alveolar deposition has a maximum of 20 nm particles. It amounts to about 40% in comparison with 10% for 1 μm particles¹¹.
- Further toxicokinetic differences occur after deposition in the lungs. Fine particles or large stable A+A containing ultrafine particles which do not disintegrate, are effectively phagocytosed by macrophages. In contrast free PP and small A+A may rapidly penetrate the alveolar wall and reach interstitial sites¹²⁻¹⁵.
- The specific toxicity of freshly generated PP of teflon decreases when these agglomerates are ageing⁵. However, considering the high specific toxicity of these particles, this might not be relevant for GBP.
- On the other hand A+A of ultrafine GBP clearly may be more effective than compact fine particles^{13,16-19}, but it has not yet been determined whether this is even true for A+A that only contain aggregates which do not disintegrate.
- For a variety of fine and ultrafine GBP clearance function of alveolar macrophages depends on volume rather than mass^{20,21}.
- In contrast inflammatory response has been reported rather to depend on surface^{5,10,12,22,23}, but if A+A of CB were compared to A+A of coal dust, a recent response was practically equal to the relation between the volumes²⁴.
- For lung tumours surface area seems to be the better predictor for inhalation¹⁷. However, after intratracheal instillation, volume gives a better description of the tumour rate, if fine and ultrafine particles are evaluated separately⁶⁻⁸.
- Surface area per mass unit is obviously more relevant for ultrafine than for fine particles. This is true even for stable A+A, since there should not be a large difference between the surface area per mass unit obtained by electron microscopy for PP and for stable A+A of these PP.

Human exposure to ultrafine particles

In humans we have to strictly differentiate between environmental and workplace exposure. The environmental situation is characterised by:

- the association between particulate matter and respiratory symptoms and cardiovascular mortality and morbidity^{13,25};
- the effects of particulate matter, mainly related to soot from diesel exhaust and coal burning and not to mechanically generated dust^{16,25-27};
- a trimodal urban particle size distribution, which indicates condensation, coagulation and mechanical generation as different particle sources^{5,13};
- large numbers of very small particles with a maximum of the size distribution for 10 nm, which may be observed by SMPS^{13,28}.

In contrast the workplace situation is determined by the observation that:

- GBP cause lung cancer in rats (yet it still has to be decided how far this observation is relevant for human exposure to ultrafine as well as to fine GBP)^{6,8,10,29};
- workplace concentration exceeds environmental concentration about 100 times; therefore accumulation of A+A from PP occurs more quickly^{3,5};
- there is no trimodal particle size distribution³⁰⁻³². From workplace measurements the location of the maximum of the size distribution increases distinctly to 90 nm or more even for diesel soot³⁰⁻³². In Germany according to the environmental measuring programmes workplace measurements of ultrafine particles are performed with instruments which classify particles by their aerodynamic property, their mobility or their diffusion diameter, but do not distinguish between massive particles and large A+A which consist of ultrafine PP^{30,33,34}.

According to a preliminary convention of 10 national European institutes of occupational health and workplace inspection, it is proposed for the workplace measurement of ultrafine particles to include all particles D <200 nm³³. This may be obtained preferably with the scanning mobility particle sizer (SMPS). Up to now a round robin test and several workplace measuring programmes have been performed with this instrument^{30,35-37}. So from measurements in a production plant for CB ultrafine particles D <200 nm in size could be assigned to outdoor contamination and diesel emission from forklifts but not to the production process itself³⁷, although these products may consist completely of A+A of ultrafine PP. Instead of this, emission of particles D >200 nm, which are not classified as ultrafine, was related to the production process.

To evaluate this type of workplace measurements we tried to characterise ultrafine particles by electron microscopy in comparison with measurements from the SMPS^{32,38}. For this purpose an analysis of ultrafine aerosols was performed by transmission electron microscopy (TEM) which, besides the number and the size of free PP and A+A, additionally registered the number and the size of PP within the A+A (fig. 2).

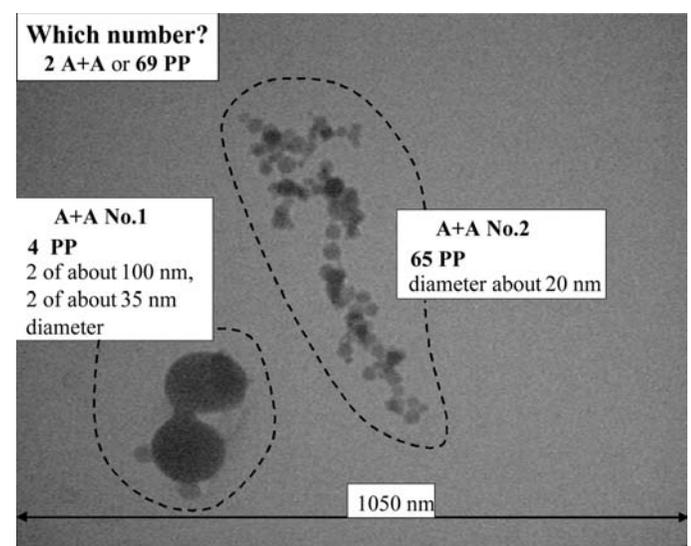


Fig. 2 - Ultrafine particles from welding fume deposited by passive sampling on a TEM grid covered with a formvar film (TEM x 80,000). Two A+A are registered. Together they contain 69 PP.

As is demonstrated by the example of the deposit of MMA-welding fume given in fig. 2, the SMPS is expected to register two A+A within the image field. In contrast, with electron microscopy it may be stated additionally that these A+A contain altogether 69 PP and for 65 of them the diameter is about 20 nm.

Materials and methods

Ultrafine aerosols

The following aerosols were produced in the testing stations of the Technicum in Dortmund of the Institute for the Research on Hazardous Substances (IGF)³²:

- welding fumes from manual metal arc welding (MMA) of mild steel (MS) and stainless steel (SS) and from metal inert gas welding (MIG) of mild steel, stainless steel and aluminium (Al);
- diesel soot from engines without and with particle filter;
- sandstone dust; and
- carbon black (CB) (printex 90).

Fumes from welding experiments were collected in front of a measuring channel with a cross section of $1.85 \times 2.15 \text{ m}^2$ with a velocity of about 30 cm/sec. Exhaust from diesel engines was mixed with fresh air and conducted into a measuring chamber with a volume of approximately 20 m^3 . Sandstone dust was exhausted from the drilling of sandstone, and CB from dropping CB powder into a gravity pipe.

Air sampling and first evaluations

Air samples were obtained on nucleopore filters with samplers for inhalable dust as well as with open-faced samplers working at low inlet velocity. In addition passive sampling on electron microscopy grids covered with a formvar film was performed. Air samples were taken in the testing stations. In addition, a series of workplace measurements was performed.

In the testing stations the concentrations and the size distributions of A+A with diameters between 10 and 700 nm were registered with the scanning mobility particle sizer (SMPS) 3081 of TSI. SEM (Hitachi S2300) and TEM (Hitachi H600) were used to analyse the nucleopore filters after direct preparation by coating them with gold (SEM) or carbon (TEM). Initially the number and size of A+A deposited on the filters was obtained by manual evaluation and digital image analysis at magnifications of $\times 10,000$ and $\times 20,000$. Furthermore, the number of PP, including those within the A+A, was estimated by TEM at a magnification of $\times 80,000$ by counting all particles within one or two image fields. According to photographs at lower magnification, these results could be modified, should the deposit of these fields not be representative of the average load of the filter. For further details see Rödelsperger *et al.*³².

Direct and indirect preparation

After direct preparation only filters with a very weak load (obtained during a period of one or two minutes of air sampling) could be evaluated. In contrast, from a sampling period of one hour, nucleopore filters with a heavy load were obtained. Initially these were only suitable for determining the mass concentration.

For TEM evaluation their deposit was transferred into an aqueous suspension with 1% propanol by ultrasonic irradiation (fig. 3).

From this suspension filters bearing a very weak load suitable for TEM analysis were produced. For this purpose a 20:1 dilution of the original suspension was treated by an additional ultrasonic irradiation for an hour. Afterwards, an aliquot of 1/600 of the original deposit was filtered from this suspension using a nucleopore filter with a pore size of $0.2 \mu\text{m}$. In addition filters with a heavy load were obtained, which could be used to control the amount of material, which was transferred to the suspension.

Standardized TEM evaluation method

To increase reproducibility, from 10 to 25 image fields were evaluated with TEM at a magnification of $\times 40,000$ on every nucleopore filter. During this evaluation the following information was recorded:

- sampling and preparation (direct or indirect);
- weighing;
- counting and sizing of single PP;
- their assignment to the A+A.

Within an image field each PP was assigned to a certain A+A and classified to one of four categories of diameter. In this context free PP were considered as A+A which contained only one particle. From these data the following results could be calculated:

- concentration of the mass of the inhalable fraction per m^3 of air;
- concentration of PP per m^3 of air or per mg of inhalable dust;
- concentration of A+A per m^3 of air or per mg of inhalable dust.

Since the mass concentration of the inhalable fraction was available, both the concentration of the number per m^3 of air and

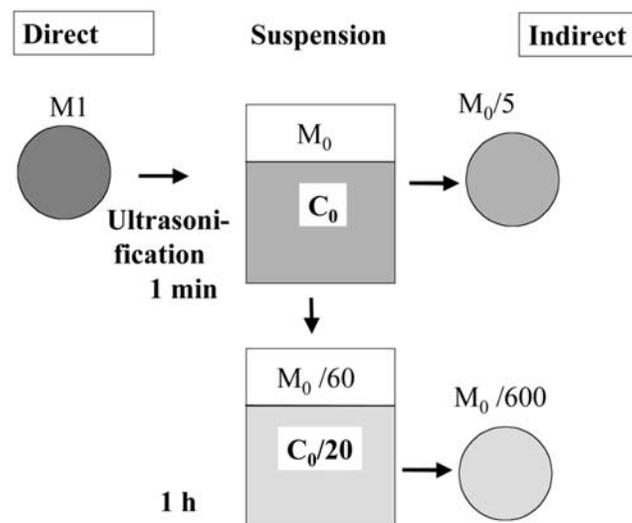


Fig. 3 - Indirect preparation of an air sample. From direct air sampling the deposit M_1 results on a nucleopore filter. By ultrasonification the portion $M_0 < M_1$ is transferred into an aqueous suspension. M_0 can be determined by weighing of a filter which is deposited with an aliquot of 1/5 of the original suspension. For indirect preparation of a nucleopore filter which is suitable for TEM analysis of ultrafine particles an aliquot of 1/600 of the original suspension is filtered. Furthermore the concentration C_0 of this original suspension has to be diluted to $C_0/20$ first, if large A+A are to be disintegrated by additional ultrasonification.

per mg of inhalable dust could be calculated. Further analysis yielded:

- diameter of the PP weighed by number;
- diameter of the PP weighed by surface;
- diameter of the PP weighed by volume;
- concentration of the surface of the PP;
- concentration of the mass (calculated as volume x estimate of density).

On the basis of an assumed spherical size of the PP, their average diameter could be determined, weighed by surface and volume, and the surface and the volume of PP could be calculated. From the concentration of volume and from a plausible assumption of the average density, the mass concentration was estimated and examined by comparison with the mass concentration obtained by weighing. The further analysis of the A+A yielded:

- average size and number of PP per A+A;
- percentage of A+A exceeding the field.

The size of an A+A was obtained by summing up the cross-sectional areas of all PP belonging to it. Finally, for characterisation of the statistical error the following coefficients of variation (VC) were obtained:

- VC₁ from an approximation of the A+A per field by Poisson distribution;
- VC₂ from an approximation of the PP per A+A by lognormal distribution;
- VC total of PP per field from a combination of VC₁ and VC₂.

Therefore the frequency distribution for the number of A+A per image field could be sufficiently approximated by the Poisson distribution. In contrast the number of PP per A+A clearly was approximated by the lognormal distribution. From these approximations the coefficients of variation of the analysis were calculated.

Results

Initial evaluations

There was fairly good accordance between the concentration of A+A obtained by SMPS and by SEM evaluation of the nucleopore filters, for each of the aerosols. Concentrations ranged from about 10 to 3,000 billion per cubic meter³². In addition the number of PP, including those within A+A, was estimated by TEM at a magnification of x80,000 from these initial evaluations. This concentration exceeded the concentration of A+A by orders of magnitude. Excursion factors ranged:

- between 10 and 100 times for sandstone, diesel soot and fumes from MMA welding;
- between 100 and 1,000 times for fumes from MIG welding of steel and aluminium;
- between 1,000 and 100,000 times for CB.

Carbon black

The photographs from TEM grids where ultrafine particles were deposited by passive sampling clearly show the composition of the aggregates of welding fume or diesel soot (fig. 2). These photographs cannot be used for estimating the particle concentration, but they are suitable for estimating the diameters of the smallest PP. So even very large aggregates of CB almost completely consist of PP of about 20 nm in diameter (fig. 4).

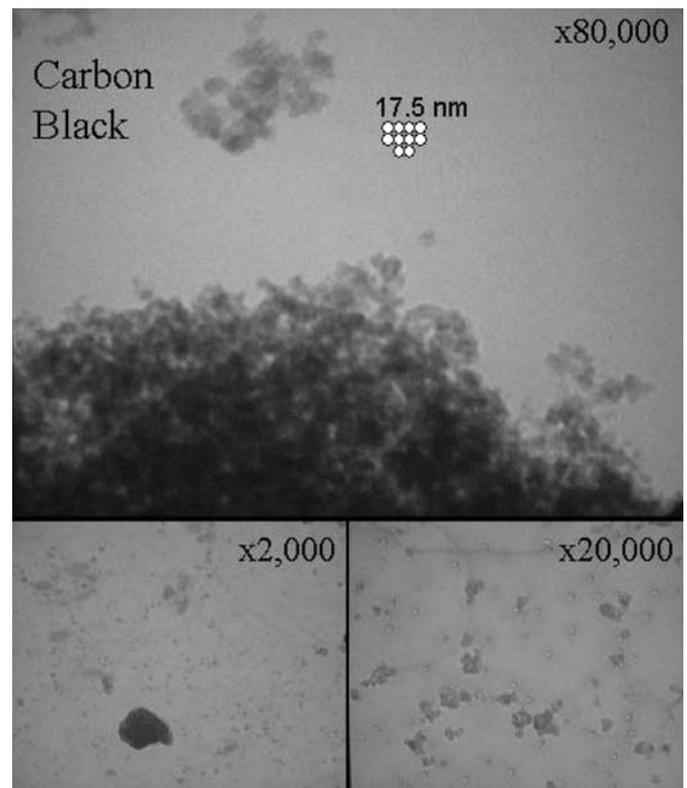


Fig. 4 - Top: TEM grid covered with a formvar film which was exposed by passive air sampling of CB. TEM x80,000. For comparison, circles with diameters of 17.5 nm are inserted. Assuming an average diameter of 20 nm per PP, concentration would be 10^{14} PP/mg. Bottom: Nucleopore filter (pore size 0.1 μm) covered with CB ($1.9 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) from an aqueous suspension after ultrasonic treatment for half an hour. The widths of the image fields are 1.05 μm (top), 42.5 μm and 4.25 μm (bottom).

If a density of 2 g/ml is assumed, the average mass of a PP amounts to 10^{-17} g and concentration is 10^{14} PP/mg. This concentration would be severely underestimated by counting the number of the particles per viewing field, since only particles on the surface but not particles inside the aggregates would be considered. To test this assumption, 72 μg of CB were transferred to an aqueous suspension (10 ml propanol, 90 ml H_2O). After ultrasonic treatment for half an hour, an aliquot of 5 ml was filtered through a nucleopore filter (fig. 4, bottom). A considerable amount of the material on this filter was contained in A+A of a size below 500 nm, where primary particles could be identified. From TEM evaluation at magnification x80,000 concentration was 0.14×10^{14} PP/mg or 1/7 of the estimate given above.

Application of the standardized TEM-evaluation method

In fig. 5 the analysis of air samples obtained from the MIG-welding of mild steel by the standardized method of TEM evaluation is compared for direct and indirect preparations.

For direct preparation the deposit was obtained within one minute from an air volume of 1 l, but the evaluation was obviously disturbed by heavy superposition of the A+A. In contrast, the deposit of the filter produced by indirect preparation was much more suitable for analysis. It resulted from an air sample which was obtained within 42 minutes from an air volume of 143 l, but from the aqueous suspension only an aliquot of an air vol-

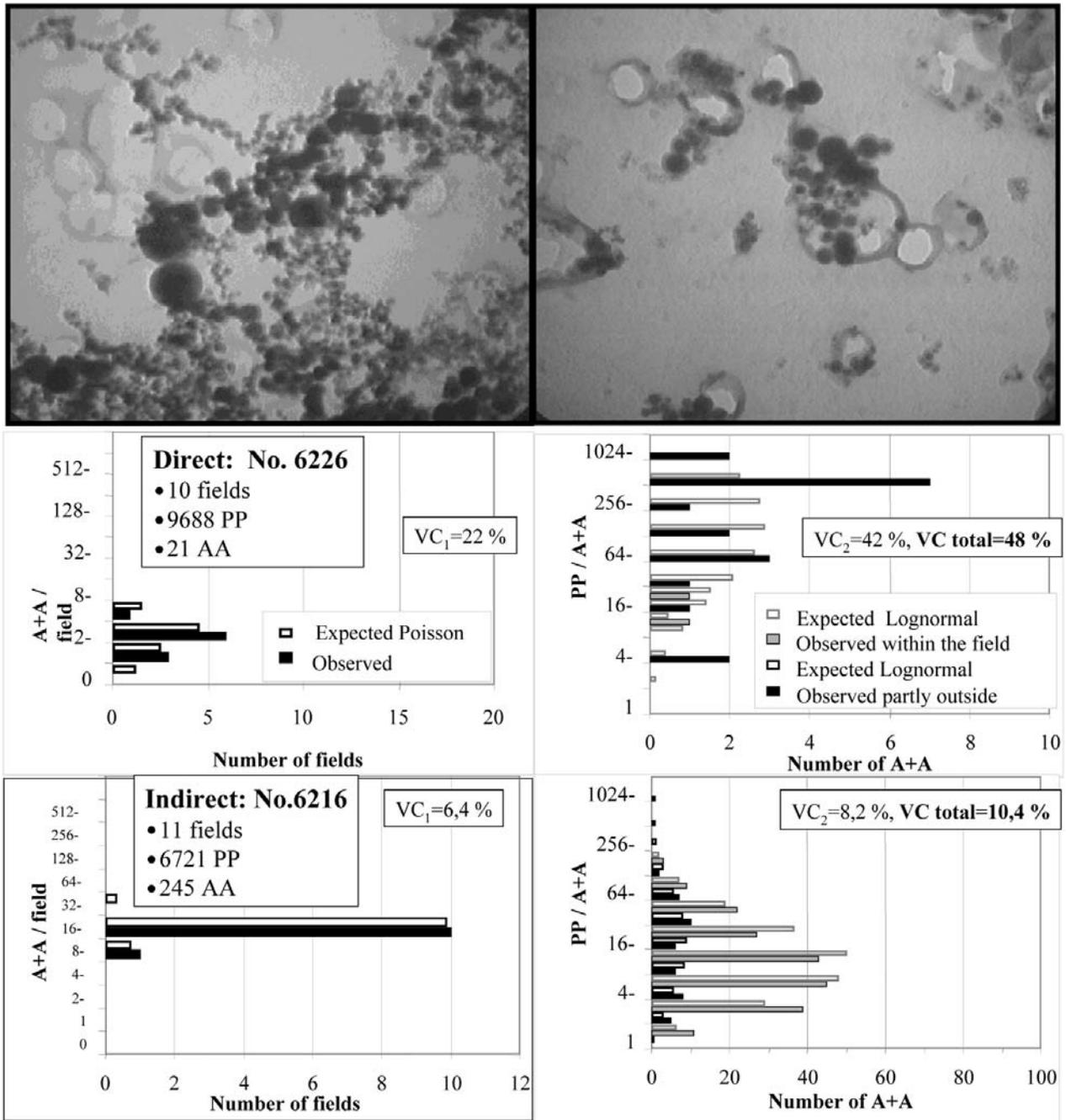


Fig. 5 - Top: Direct (on the left) and indirect preparation (on the right) of air samples from MIG welding of mild steel. TEM at magnification x 40,000. The width of the image field is 2.1 μm . Middle and Bottom: Characterisation of the deposits from the TEM analysis. The observed numbers of A+A per field (on the left) and of the PP per A+A (on the right) are compared to the expected numbers of A+A per field from the Poisson distribution and of PP per A+A from the Lognormal distribution. For the PP per A+A, the A+A completely within the field are distinguished from the A+A partly outside. The coefficients of variation VC₁ and VC₂ result from “expected” distribution curves and VC total from the combination of VC₁ and VC₂

ume of 0.25 l was filtered after an additional ultrasonic irradiation. Despite these differences in preparation, the concentrations of PP were not very different. They amounted to:

- 99.6x10⁹ PP/m³ for direct preparation, and
- 49.3x10⁹ PP/m³ and 128x10⁹ PP/m³ for indirect preparation, without and with an additional ultrasonic treatment. In contrast the concentration of A+A which was obtained with the SMPS or from direct preparation, was only a tenth of the concentration

which was obtained from indirect preparation using ultrasonic irradiation. It amounted to

- 312x10⁹ PP/m³ and to 339x10⁹ PP/m³ from SMPS and from direct preparation; but to
- 3,820x10⁹ PP/m³ and 3,820x10⁹ PP/m³ from indirect preparation, without and with an additional ultrasonic treatment.

After direct preparation 9,688 PP and 21 A+A were analysed

within 10 image fields. Only 2 of the 21 A+A belonged completely to the image field in which they were observed. While the distribution of the A+A per field was satisfactorily approximated by Poisson distribution, the number of PP per A+A was described by a broad lognormal distribution with a geometric mean value of 159 PP/A+A. The combined coefficient of variation amounted to VC total = 48%.

After indirect preparation 6,721 PP and 245 A+A were analysed within 11 image fields. Approximation by Poisson and by lognormal distribution were both very suitable and the coefficient of variation only amounted to VC total = 10.4%.

For the aerosols which were produced in the testing stations these results are presented in Table 1. TEM analysis at a magnification of $\times 40,000$ is given together with the concentrations of the inspirable mass, the results of the SMPS and of the initial TEM and SEM measurements.

Discussion

Characterisation of the method and differences between the aerosols

In fig. 6 the concentration of PP obtained after direct preparation by standardised evaluation at a magnification of $\times 40,000$ is compared to the estimate obtained earlier³² at a magnification of $\times 80,000$ for the different aerosols. Especially the lower concentrations which were obtained by standardised evaluation, were exceeded by the estimate by up to 5 times. Correspondingly the concentrations of A+A which were counted by standardised evaluation

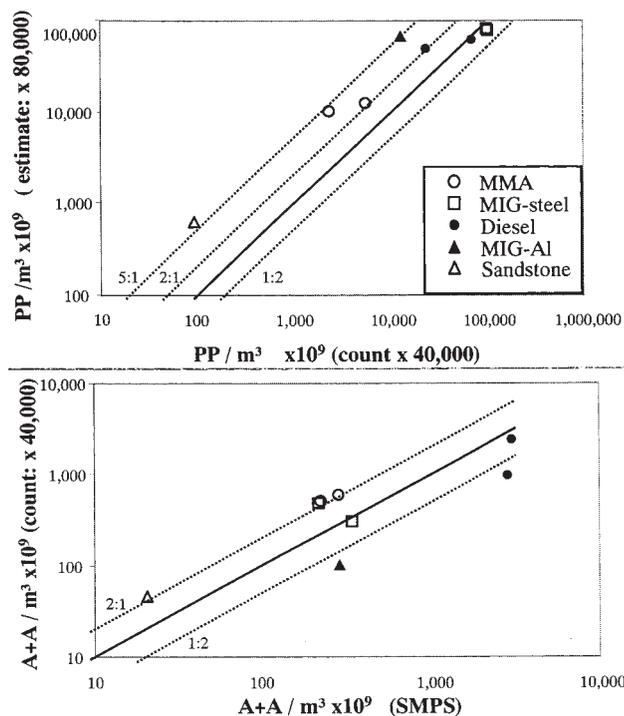


Fig. 6 - Top: concentration of PP obtained after direct preparation by standardized evaluation at a magnification of $\times 40,000$ in comparison with the estimates obtained earlier at a magnification of $\times 80,000$. Bottom: concentrations of A+A which were counted by the standardized evaluation in comparison with the concentrations obtained by SMPS.

tion are compared to the concentrations obtained by SMPS. Despite the bad conditions which were demonstrated in fig. 5 after the direct preparation, the differences are free from bias and do not exceed the factor of 2.

In fig. 7 the concentrations per mg of inhalable dust obtained by direct and indirect preparation and with and without ultrasonic irradiation are compared. For PP the differences between the 8 aerosols are obviously more distinct than the differences between the methods. The highest concentrations of $10,000 \times 10^9$ to $20,000 \times 10^9$ PP/mg result from MIG welding and with diesel soot. The lowest concentration of about 10×10^9 PP/mg is obtained with sandstone. If these concentrations of PP which were obtained by direct preparation were compared to their corresponding values resulting from indirect preparation, after an additional ultrasonic irradiation the average difference was -10%, while the standard deviation amounted to 37%.

Correspondingly, for A+A the highest and the lowest concentrations registered by SMPS again resulted for diesel soot and for sandstone. They amounted to $1,000 \times 10^9$ and 3×10^9 A+A/mg. Distinct differences were registered between the results from direct and indirect preparation. Therefore, for MIG welding of mild and stainless steel the concentrations obtained after indirect preparation equally exceeded about 10 times the concentrations which were obtained by SMPS and after direct preparation. In contrast, after the indirect preparation of diesel soot with an additional ultrasonic irradiation, a distinct decrease of the concentration of A+A was observed. While in aqueous suspension the large A+A of MIG welding fumes disintegrated during ultrasonic irradiation, the much smaller A+A of diesel soot tended to accumulate. However, disintegration was only observed for suspensions where the mass content was less than $1 \mu\text{g/ml}$, compare fig. 4 (bottom). Instead of this, during ultrasonic treatment even from welding fumes larger A+A could develop if the concentration was $3 \mu\text{g/ml}$ or more. This border line of $3 \mu\text{g/ml}$ may be compared to the concentrations $>1 \text{ mg/ml}$ even for suspensions of ultrafine particles, which were generally used in instillation experiments^{6,8}.

Carbon black

For CB the concentration of A+A registered by SMPS only was about $0,7 \times 10^9$ per mg or 7×10^9 per m^3 (Table 1). The latter value even falls short of the concentration of 27×10^9 A+A per m^3 , which was obtained from drilling sandstone and even this concentration does not yet differ from background conditions observed from outdoor measurements^{5, 13}. Therefore according to the SMPS measurements in a production plant for CB³⁷ the concentration of the A+A obtained for CB in the testing station contains even less A+A than dust which was generated mechanically.

In contrast, the concentrations of PP which were observed from TEM exceeded the concentrations of A+A registered from SMPS (and equally from TEM after direct preparation) about 5-10 times for sandstone, but at least 14,000 times up to about 100,000 times for CB. As was demonstrated in fig. 4, these A+A may be disintegrated by an ultrasonic treatment. In accordance with this composition of ultrafine PP there is clear biological evidence that CB is more active than granular dust. So after exposure to 6.5 mg/m^3 CB (printex 90) 39% lung tumours were observed in rats³⁹. From a review of tumour experiments, Driscoll demonstrated that this was the maximum rate of lung tumours

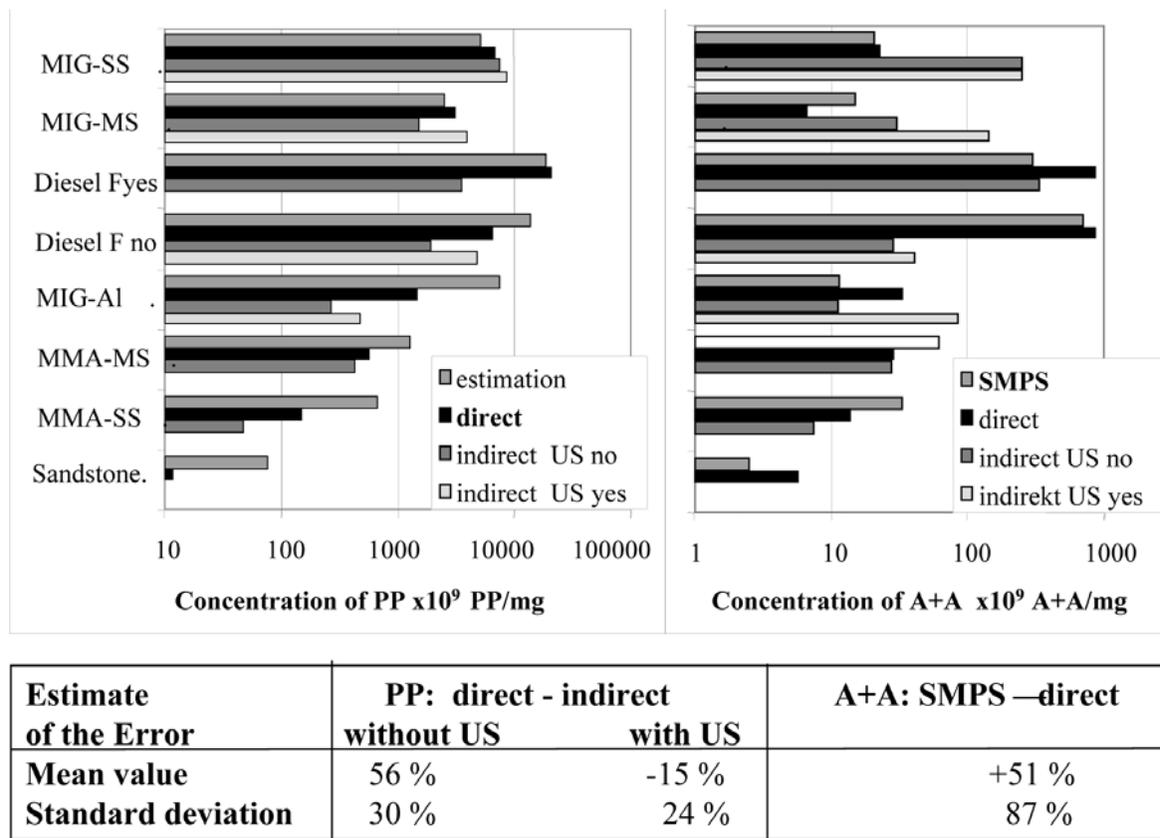


Fig. 7 - Comparison of the results obtained by direct and indirect preparation with and without ultrasonic irradiation for the 8 aerosols. Concentrations of PP (on the left) and of A+A (on the right) are given per mg of inhalable dust. For comparison the earlier estimations for PP and the concentrations of A+A registered by SMPS are included. In addition diesel soot obtained from an engine with particle filter (F yes) is distinguished from diesel soot from an engine without filter (F no). Bottom: arithmetic mean value and standard deviation for the differences between the concentrations of PP obtained by direct and indirect preparation (on the left) and of the concentrations of the A+A obtained by SMPS and by direct preparation (on the right).

which had been observed¹⁷. He obtained a regression line for the particle mass, which was deposited in the lung and from this line a distinctly lower tumour rate was expected for this experiment than was observed³⁹. In contrast, if instead of the mass the surface was considered, expectation from the regression line nicely fitted to the observation. In addition, Driscoll demonstrated that sub-chronic inhalation of CB, like crystalline quartz, produced significant pulmonary inflammation which resulted in mutagenic effects¹⁷. Correspondingly, from a review of inhalation and instillation studies the lung dust burden necessary to cause a tumour risk of 1% was estimated. This burden was lowest for CB (printex 90, elftex 12) and for some preparations of diesel soot⁶. Likewise in the 19-dust study, the rate of lung tumours obtained with Printex 90 after intratracheal instillation was higher than the rate, which was obtained with the same mass of fine particles⁶.

Conclusions

The following conclusions can be drawn.
 With the SMPS ultrafine particles are detected in each of the aerosols. Concentrations range from 1×10^9 A+A per mg of sandstone and CB to about 2000×10^9 A+A per mg of diesel soot.

These concentrations are ascertained with SEM at a magnification of $\times 10,000$ or $\times 20,000$ using image analysis and with TEM at a magnification of $\times 40,000$.

PP from TEM exceed A+A from SMPS about 5-10 times for sandstone, 100-300 times for MIG welding fumes and up to 100,000 times for CB.

Concentration of PP counted by TEM at a magnification $\times 40,000$ amounted to half the result of the estimates presented earlier.

For CB simultaneously about 1×10^9 A+A and $>14,300 \times 10^9$ up to $100,000 \times 10^9$ PP per mg are registered. In accordance with the experimental evidence CB clearly has to be classified as ultrafine, despite the negative results obtained from SMPS.

Concentrations of PP obtained from direct and indirect preparation are almost the same. In contrast, for A+A distinct differences are registered. If MIG welding fumes are prepared indirectly with ultrasonic irradiation, their large A+A disaggregate into smaller ones and concentration distinctly increases. Instead of this it tends to decrease for the smaller A+A from diesel soot.

While the disintegration of large A+A was only observed for concentrations $<1 \mu\text{g/ml}$ the development of very large A+A, where the number of single PP can no longer be estimated, already started for concentrations of $\geq 3 \mu\text{g/ml}$.

Table 1 - Results obtained in the testing stations. Comparison of the mass concentration of the inhalable fraction, the concentration of A+A registered by SMPS and the concentration of A+A and PP analysed by TEM after direct and indirect preparation. Indirect preparations with an additional ultrasonic treatment are marked specially (+US)

Filter No.	Aerosol	Preparation	Mass concentration mg/m ³ ^a	10 ⁹ A+A/m ³		10 ⁹ PP/m ³			PP		Combined coefficient of variation
				SMPS	TEM x40,000	Estimate TEMx80,000	TEM direct	x40,000 indirect	Average diameter (nm)	No	
1 62-17	MMA-ms	Direct	9.7	599	284	12,000	5,560		68	1,352	0.20
2 62-13	MMA-ms	Indirect			274			4,180	77	2,138	0.14
3 62-20	MMA-ss	Direct	15.3	512	222	10,000	2,340			570	0.20
4 62-20	MMA-ss	Direct			431		3,750		89	914	0.15
5 62-14	MMA-ss	Indirect			116			735	137	240	0.25
6 62-23	MIG-ss	Direct	19.1	312	339	78,000	102,000		32	9,917	0.37
7 62-15	MIG-ss	Indirect			3,820			115,000	34	5,731	0.11
8 62-15	MIG-ss	Indirect +US			3,820			128,000	31	6,381	0.11
9 62-26	MIG-ms	Direct	32.0	491	216	82,000	99,600		34	9,688	0.48
10 62-16	MIG-ms	Indirect			981			49,300	40	5,879	0.16
11 62-16	MIG-ms	Indirect+US			4,670			128,000	33	6,721	0.10
12 62-43	Sandstone	Direct	21	27	41		91		123	22	0.38
13 62-43	Sandstone ^b	Direct			46	620	94	^b	167	91	0.18
14 62-47	Diesel soot	Direct	3.3	2432	3,040	49,000	23,340		73	2,838	0.07
15 62-50	Diesel soot	Indirect			101			6,760	49	806	0.46
16 62-50	Diesel soot	Indirect+US			143			16,800	41	2,003	0.50
17 62-111	Diesel soot ^c	Direct	3.5	982	2,840	62,000	69,600		41	3,383	0.13
18 62-113	Diesel soot ^c	Indirect+US			1,130			11,700	36	6,717	0.24
19 62-77	CB	Direct	10	7		25,000		143,000 ^d			
20 62-120	MIG-AI	Direct	8.7	102	288	66,000	12,900		54	1574	0.28
21 62-124	MIG-AI	Indirect			99			2,380	115	1080	0.26
22 62-133	MIG-AI	Indirect+US	11	142	736	48,000		4,260	77	2138	0.15

^aInhalable fraction, only one concentration per experiment which results from sampling over the whole period of generation of the aerosol

^bTEM x20,000

^cDiesel engine with a particle filter

^dSuspension and ultrasonic treatment of a defined amount of CB. TEM x80,000

In contrast, suspensions instilled in rats generally contained concentrations of more than 1 mg of particles per ml. Therefore, in these suspensions very large A+A of ultrafine particles are expected. For a better understanding of these experiments the disintegration of these A+A in the lungs of rats should be examined.

First workplace measurements ascertain the results from the testing stations.

Acknowledgement

The project was supported by the Federal Institute for Occupational Safety and Health (FIOSH) Project No. F1804.

References

- Kelse JW, Thomson CS. The regulatory and mineralogical definitions of asbestos and their impact on amphibole dust analysis. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989; 50 (11): 613-22.
- Rödelsperger K, Brückel B, Arhelger R, *et al.* Die Beständigkeit langer Asbest- und Talkfasern in der menschlichen Lunge. *Zbl Arbeitsmed* 1995; 45: 410-21.
- Rödelsperger K, Brückel B, Weller W, *et al.* Aktinolith/Tremolit-Fasern der WHO-Definition aus Steinbrüchen. Wie groß ist die Gefährdung? Verhandlungsbericht Dtsch Ges Arbeitsmed Umweltmed e.V. 42. Jahrestagung, München 2002, Rindt, Fulda 2002; 348-50.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Ultrafeine Aerosolteilchen, deren Agglomerate und Aggregate. Aerosole. In Greim H, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten Weinheim Verlag Chemie 1998; 1-4.
- Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 1-8.
- Pott F, Roller M. Carcinogenicity of poorly soluble particles in rats - in man too? In Heinrich U, Mohr U. Relationships between acute and chronic effects of air pollution. Washington: ILSI Press, International Life Sciences Institute, 2000, 235-52.
- Pott F, Roller M, Althoff GH, *et al.* Lung tumors in rats after repeated intratracheal instillation of coal dusts. In Heinrich U, Mohr U. Relationships between acute and chronic effects of air pollution. Washington: ILSI Press, International Life Sciences Institute, 2000, 409-13.
- Pott F, Roller M. Carcinogenic potency of granular bio-durable particles without known significant specific toxicity (GBP) in the 19-dust study: which characteristic describes it best?. Hand out on the International Scientific Conference on "Carcinogenicity of non-fibrous poorly soluble particulates. Carpi, Italy: Ramazzini Days, 27th October 2002.
- Wardenbach P, Pott F, Weitowitz HJ. Differences between the classification of man-made vitreous fibres (MMVF) according to the European directive and German legislation: analysis of scientific data and implications for worker protection. *Eur J Oncol* 2000; 5; 111-8.
- Greim H, Borm PJA, Schins RPF, *et al.* Toxicity of fibers and particles - report of a workshop held in Munich, Germany, October 26-27, 2000. *Inhal Toxicol* 2001; 13: 737-54.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). Annals of the ICRP, human respiratory tract model for radiological protection. A Re-

- port of a Task Group of the ICRP. Oxford Pergamon Press ICRP Publication 66, 1994.
12. Oberdörster G. Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles. *Inhal Toxicol* 1996; 8: 73-89.
 13. Wichmann HE, Heinrich J, Peters A. Gesundheitliche Wirkungen von Feinstaub. In Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G. Fortschritte in der Umweltmedizin. ecomed-Verl.-Ges. 2002; ISBN 3-609-16105-1.
 14. Takenaka S, Karg E, Roth C, et al. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect* 2001; 109 suppl 4: 547-51.
 15. Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002; 105 (4): 411-4.
 16. Penttinen P, Timonen KL, Tiittanen P, et al. Number, concentration and size of particles in urban air: effects on spirometric lung function in adult asthmatic subjects. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (4): 319-23.
 17. Driscoll KE. Role of inflammation in the development of rat lung tumors in response to chronic particle exposure. *Inhal Toxicol* 1996; 8 suppl: 139-53.
 18. Beck-Speier I. Metabolites via phospholipase activation in AM by agglomerates of UFP(AUFPs). *INIS Monographs* 2002; S. 257.
 19. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, et al. Agglomerates of ultrafine particles of elemental carbon and TiO₂ induce generation of lipid mediators in alveolar macrophages. *Environ Health Perspect* 2001; 109 suppl 4: 613-8.
 20. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Allgemeiner Staubgrenzwert. Nachtrag 1997. In H Greim. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Weinheim Verlag Chemie 1997; 1-32.
 21. Bellmann B, Muhle H, Creutzenberg O, et al. Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 17: 300-13.
 22. Tran C, Buchanan D, Miller BG, et al. Mathematical modeling to predict the responses to poorly soluble particles in rat lungs. *Inhal Toxicol* 2000; 12: 403-9.
 23. Brown DM, Wilson MR, MacNee W, et al. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 175 (3): 191-9.
 24. Ernst H, Rittinghausen S, Bartsch W, et al. Pulmonary inflammation in rats after intratracheal instillation of quartz, amorphous SiO₂, carbon black and coal dust and the influence of poly-2-vinylpyridine-N-oxide (PVNO). *Exp Toxicol Pathol* 2002; 54: 109-26.
 25. Dockery DW. Epid. Evidence of cardiovascular Effects of PM-poll. *INIS Monographs* 2002; 213-20.
 26. Peters A, Wichmann HE, Tuch T, et al. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (4): 1376-83.
 27. Sandström T, Stenfors N. Airways inflammation by diesel exhaust. *INIS Monographs* 2002; 317.
 28. Ebel S, Brauer M, Cyrus J, et al. Air quality in postunification Erfurt, East Germany: associating changes in pollutant concentrations with changes in emissions. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (4): 325-33.
 29. ILSI. ILSI Risk Science Institute Workshop: The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report (ILSI risk Science Inst. Workshop Participants). *Inhal Toxicol* 2000; 12: 1-17.
 30. Riediger G, Moehlmann C. Ultrafine aerosols in workplaces – Conventions and practice examples. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft* 2001; 61, (10): 429-34.
 31. Weidhofer J, Winker N. Diesel engine emissions and ultrafine particles - Report concerning the Vert-Project. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2001; 61: 441-5.
 32. Rödelsperger K, Brückel B, Podhorsky S, et al. Characterisation of ultrafine particles with electron microscopy. In Heinrich U, Mohr U, eds. Crucial issues in inhalation research - Mechanistic, clinical and epidemiologic. Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag, *INIS Monographs* 2002, 221-32.
 33. Ultrafeine Aerosolteilchen und deren Agglomerate und Aggregate (Kennzahl 0412/5). In BIA-Arbeitsmappe Messung von Gefahrstoffen 21. Lfg. X/98. Herg.: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin. Bielefeld: Erich Schmidt 1989 - Losebl.-Ausg.
 34. Koch W. Ultrafeine Stäube am Arbeitsplatz. *Gefahrstoffe - Reinhalt Luft* 2001; 61 (10): 417-8.
 35. Dahmann D, Riediger G, Schlatter, et al. Intercomparison of mobility particle sizer (MPS). *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft* 2001; 61: 423-8.
 36. Bruch J. Vortrag zu Emission ultrafeiner Teilchen beim Laserprozessing Vortrag auf dem Workshop: Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen. Sankt Augustin, 21.-22.8.2002
 37. Kuhlbusch T. Ultrafeine Teilchen bei der Herstellung von Carbon Black. Vortrag auf dem Workshop: Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen. Sankt Augustin, 21.-22.8.2002
 38. Rödelsperger K, Brückel B, Barbisan P, et al. Zum Anteil ultrafeiner Partikeln in Schweißraucherosolen. *Gefahrstoffe – Reinh Luft* 2000; 60: 79-82.
 39. Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, et al. Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhal Toxicol* 1995; 7; 533-56.

Il trattamento chirurgico conservativo in oncologia

Conservative surgical treatment in oncology

Costanzo Natale, Giacomo Ciavarella, Francesco Cianci, Matteo Lombardi, Maria Grazia di Corcia e Francesca Natale
Divisione di Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti, Foggia, Italia

Riassunto

Finalità. Nell'ultimo decennio le possibilità di trattamento chirurgico conservativo in chirurgia generale riguardano principalmente i tumori del seno e del retto medio-basso. Questo studio retrospettivo si è proposto di valutare i risultati conseguiti con chirurgia conservativa nel trattamento di questi tumori. **Pazienti e metodi.** Sono state esaminate retrospettivamente 1248 pazienti con carcinoma del seno, trattate in 20 anni. Un trattamento conservativo (quadrantectomia con dissezione ascellare e radioterapia post-operatoria) è stato eseguito nel 32,3% dei casi. In 36 pazienti è stato ricercato con tracciante radioattivo il linfonodo sentinella e nelle pazienti N- non è stata eseguita la dissezione ascellare. Sono stati, inoltre, esaminati 595 pazienti con cancro del retto basso e del retto medio trattati dal gennaio 1990 al dicembre 2002. Di questi, 320 hanno avuto una proctectomia subtotala restaurativa con anastomosi colo-anale bassa meccanica e 116 una proctectomia totale restaurativa con anastomosi colo-anale manuale; in 20 pazienti di quest'ultimo gruppo è stata eseguita una resezione intersfinterica. In tutti i pazienti è stata eseguita l'exeresi totale del mesoretto e la conservazione del plesso pelvico. Nei pazienti T3 è stata eseguita la radioterapia. **Risultati.** I risultati estetici delle pazienti operate di quadrantectomia per carcinoma del seno sono risultati ottimi o soddisfacenti nel 92% e insoddisfacenti nell'8% dei casi. Nella patologia neoplastica del retto l'incidenza delle recidive locali dopo interventi restaurativi della funzione sfinterica è stata del 5,7%, soprattutto nei pazienti Dukes C. I risultati funzionali (sfinterici, minzionali e sessuali) sono stati considerati soddisfacenti. **Conclusioni.** Nel cancro del seno in stadio iniziale la terapia chirurgica conservativa consente risultati estetici molto buoni e risultati oncologici so-

Summary

Aim. In the last decade the possibilities of conservative surgical treatment in general surgery mainly deal with breast and medium-low rectum tumours. This retrospective study is aimed at evaluating the results of conservative surgery in the treatment of these tumours. **Patients and methods.** 1248 breast cancer patients, treated in the last 20 years, were retrospectively evaluated. A conservative treatment (quadrantectomy with axillary dissection and post-operative radiotherapy) was performed in 32.3% of cases. In 36 patients the sentinel lymph node was searched by a radioactive tracer and axillary dissection was performed in N- patients. Furthermore 595 patients with tumours of the low and medium rectum were treated from January 1990 to December 2002. Of these, 320 were submitted to subtotal restoring proctectomy with mechanical low colo-anal anastomosis, and 116 to a total restoring proctectomy with manual colo-anal anastomosis; in 20 patients of the latter group an intersphincteric resection was performed. In all patients total mesorectum excision and pelvic plexus preservation was carried out. In T3 patients radiotherapy was performed. **Results.** Aesthetical results in patients submitted to quadrantectomy for breast cancer were excellent or satisfactory in 92% of cases and unsatisfactory in 8% of cases. In rectal tumours the incidence of local recurrences after operations restoring the sphincter function was 5.7%, mainly in Dukes C patients. Functional results (sphincteric, mictional, sexual) were considered satisfactory. **Conclusions.** In early breast cancer, surgical therapy permits very good aesthetical results and oncological results equivalent to those of demolitive surgery. From a functional point of view, oedema of the arm and reduced abduction of the shoulder may be avoided in patients with negative sentinel lymph node. In the case of rectal carcinomas, even very low tumours may be treated with preservation of sphincter function. Total mesorectal excision and pre-operative radiotherapy, in selected cases, give good func-

vrapponibili a quelli della chirurgia demolitiva. Dal punto di vista funzionale l'edema del braccio e la limitazione di abduzione della spalla possono essere evitati nelle pazienti con linfonodo sentinella negativo. Nel cancro del retto, anche i tumori molto bassi possono essere trattati con conservazione della funzione sfinterica. L'exeresi totale del mesoretto e la radioterapia pre-operatoria, in casi selezionati, consentono buoni risultati funzionali con bassa incidenza di recidive. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 113-122, 2003

Parole chiave: cancro della mammella, cancro del retto, chirurgia conservativa, conservazione dello sfintere, chemio-radioterapia

Introduzione

Il chirurgo ha sempre perseguito lo scopo di ottenere il miglior risultato in termini di estetica, di funzione e di conservazione dello schema corporeo.

La patologia oncologica, per la sua caratteristica di infiltrare i tessuti e gli organi vicini, soprattutto quando si configura in una malattia localmente avanzata, ha indotto i chirurghi a ritenere che exeresi allargate potessero consentire il controllo loco-regionale del tumore. Ciò soprattutto in un'epoca in cui non erano ben conosciuti i meccanismi e le modalità di diffusione delle neoplasie maligne.

Halsted, nel 1889, realizzò la sua operazione di mastectomia radicale, nel convincimento che il tumore restasse a lungo circoscritto nei confini della regione, invadendo progressivamente solo i linfatici, e che soltanto quando questi erano massivamente interessati, le cellule neoplastiche venissero spinte nel circolo sanguigno.

Con questi presupposti l'operazione di Halsted risultò essere una vera amputazione del seno, con exeresi dei muscoli pettorali ed ampia dissezione dei linfatici dell'ascella: ovviamente lo schema corporeo della regione risultava completamente alterato con gravi implicazioni psicologiche per la donna.

L'intervento di Halsted è stato eseguito con poche modifiche da quasi tutti i chirurghi per oltre un secolo.

Allo scopo di estendere il controllo loco-regionale ai linfatici dell'arteria mammaria interna, negli anni '50 sono stati proposti interventi (Urban) che prevedevano la resezione delle cartilagini costali con la dissezione dei linfonodi mediastinici; ciò, ovviamente, contribuì ad alterare ulteriormente la configurazione anatomica della regione con aumentate difficoltà di un decoroso *dressing*.

Non dissimili furono le motivazioni di Miles che, nel 1908, propose l'amputazione addomino-perineale per il cancro del retto, operazione che ancora oggi alcuni chirurghi eseguono anche per localizzazioni certamente non basse della neoplasia.

È evidente lo sconvolgimento dello schema corporeo che questa operazione comporta, con la rimozione dell'ano ed il confezionamento di una colostomia definitiva, con le inevitabili ripercussioni sulla qualità della vita.

L'entusiasmo per il controllo loco-regionale dei tumori indusse molti chirurghi negli anni '50 e '60 ad eseguire interventi di pelvectomia o vere e proprie emicorporectomie, fortunatamente

tional results with a low incidence of recurrences. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 113-122, 2003

Key words: breast cancer, rectal cancer, conservative surgery, sphincter preservation, chemoradiotherapy

presto abbandonate per gli scarsi risultati oncologici e per le pesanti ricadute sulle inaccettabili qualità di vita.

L'intuizione di Fisher, negli anni '70, che fin dalle prime fasi di sviluppo di un tumore cellule neoplastiche possano guadagnare il circolo sanguigno e creare le basi di micrometastasi a distanza, fece cadere i presupposti delle demolizioni loco-regionali a tutti i costi.

Furono proposti negli anni '70 da Patey e da Madden gli interventi di mastectomia radicale modificata che, risparmiando almeno il muscolo grande pettorale, consentivano la conservazione del profilo anteriore dell'ascella. La conseguenza fu che l'adozione di cicatrici orizzontali consentì l'utilizzazione di decorosi indumenti intimi con protesi esterne.

Nel decennio successivo, adeguati studi clinici controllati hanno dimostrato, per determinati stadi di malattia, la possibilità di ottenere uguali sopravvivenze con interventi ancora più conservativi.

Gli sviluppi della tecnologia nel campo della radioterapia, i nuovi farmaci in oncologia, l'approccio multidisciplinare con i trattamenti integrati hanno infine consentito al chirurgo di individuare, di volta in volta, nuove strategie di trattamenti chirurgici conservativi. Ciò ha comportato da parte dei chirurghi la necessità di individuare metodiche più sofisticate, meticolose e precise, favorite anche dalla introduzione dei moderni sussidi tecnologici.

Chirurgia conservativa, oggi, non significa soltanto la conservazione di organi e tessuti in maniera da non alterare lo schema corporeo, ma anche, e soprattutto, avere rispetto di strutture che sono deputate alla funzione dei grandi apparati o di organi anche a distanza dalla sede del tumore che deve essere trattato.

Conservazione e funzione rappresentano pertanto un unico intendimento, al quale il chirurgo moderno deve tendere tutte le volte in cui è possibile, in relazione allo stadio della malattia e con l'ausilio dei trattamenti integrati.

Tutto ciò diventerà sempre più possibile nella misura in cui una buona prevenzione secondaria consentirà di trattare la patologia neoplastica in stadio precoce, consentendo non solo conservazione e funzione, ma anche, e soprattutto, sopravvivenze che possano sconfinare nel concetto di guarigione.

In questa prospettiva, i due campi di applicazione in chirurgia generale in cui è più agevole conseguire una diagnosi precoce e in cui più evidenti sono i vantaggi di un trattamento chirurgico conservativo e funzionale sono rappresentati dai tumori della mammella e da quelli del retto.

Il cancro della mammella

L'orientamento attuale della chirurgia del carcinoma del seno prevede procedure operative sempre più conservative.

Già negli anni '80 studi controllati avevano dimostrato che non esistono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza nelle pazienti in stadio I e segnatamente con tumore avente diametro inferiore o uguale a 2 cm (T1).

Per queste pazienti l'intervento di quadrantectomia, che comprende l'exeresi del quadrante mammario sede del tumore con margine libero di almeno 1 cm, la dissezione ascellare linfonodale e la radioterapia post-operatoria, è universalmente accettato. I risultati in termini di accettazione estetica da parte della paziente sono buoni, soprattutto se del gruppo chirurgico fa parte anche uno specialista in chirurgia plastica.

In questo tipo di chirurgia l'incidenza dei disturbi linfatici dell'arto superiore è sovrapponibile a quella della chirurgia tradizionale di exeresi d'organo, ed è legata alla dissezione linfonodale completa sui tre livelli dell'ascella.

Vitucci *et al* riportano l'esperienza di 962 pazienti trattate in 24 anni per carcinoma infiltrante del seno di limitate dimensioni (T1-small T2, N0-N1, M0) con chirurgia conservativa (ampia escissione locale, dissezione ascellare e radioterapia post-operatoria sull'intero seno). Gli Autori riportano una sopravvivenza globale e libera da malattia a 15 anni rispettivamente del 72% e del 67%. I risultati più interessanti riguardano i tassi di sopravvivenza in rapporto ai parametri T e N. Essi riferiscono un'incidenza di recidiva locale del 3,4% e risultati cosmetici eccellenti o buoni in oltre l'80% dei casi¹.

I risultati più interessanti derivano dal miglioramento delle tecniche diagnostiche che consentono di scoprire sempre più spesso carcinomi subclinici.

Amichetti *et al* riportano uno studio retrospettivo multi-istituzionale di 112 pazienti con carcinoma *in situ* subclinico, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante in 12 anni. Gli Autori riferiscono un controllo locale superiore al 90% in dieci anni, con una sopravvivenza causa-specifica del 100%².

In uno studio di Cutuli *et al*, del Dipartimento di Radioterapia Oncologica di Strasburgo, sono riportati i risultati ottenuti in 705 pazienti con carcinoma duttale *in situ*, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia (515) o con chirurgia conservativa da sola. Gli Autori concludono che la radioterapia riduce l'incidenza di recidive locali in tutti i sottogruppi, e che questa riduzione è più elevata nelle donne con età < di 40 anni e nei casi di incompleta escissione³.

In casi selezionati alcuni Autori suggeriscono una terapia chirurgica conservativa e terapia sistemica anche in pazienti con carcinoma mammario macroscopicamente multiplo unilaterale (con margini chirurgici negativi) e riferiscono una sopravvivenza del 93% a 7 anni⁴.

La presenza di carcinoma lobulare *in situ* in pazienti con carcinoma invasivo, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, accresce il rischio di una recidiva tumorale nello stesso seno. A queste conclusioni giungono Sasson *et al* in uno studio retrospettivo su 1274 pazienti con carcinoma invasivo in stadio I e II, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia: si è avuta recidiva locale nel 5% delle pazienti senza e nel 15% delle pazienti con carcinoma lobulare *in situ*.

Il rischio di recidiva sembra modificato dall'uso del tamoxifen⁵.

L'aggiunta dell'irradiazione del letto tumorale nelle pazienti trattate con chirurgia conservativa e radioterapia dell'intero seno per *early* carcinoma sembra ridurre l'incidenza di recidiva sul parenchima residuo e sul letto tumorale. Viene, pertanto, raccomandata nelle pazienti ad alto rischio di recidiva⁶.

Recentemente è stata introdotta la radioterapia intraoperatoria nel corso dell'intervento di chirurgia conservativa, con lo scopo di evitare la radioterapia esterna a dosi frazionate, riducendo drammaticamente l'esposizione a radiazioni della cute, del polmone, del sottocute ed evitando l'irradiazione del seno controlaterale⁷.

La localizzazione radioguidata delle lesioni occulte rappresenta una metodica di recente introduzione e facile da realizzare per consentire una più sicura escissione di un nodulo non palpabile. Essa consente altresì di individuare il linfonodo sentinella e di evitare la dissezione ascellare nelle pazienti N-⁸.

Da oltre 10 anni in letteratura vengono pubblicate casistiche in cui l'intervento di quadrantectomia viene eseguito anche in pazienti con tumore T2 (fino a 4 cm), dopo trattamento con chemioterapia neoadiuvante (se la risposta in termini di riduzione della massa è stata significativa).

Le nuove tecniche di *staging* con biopsia del linfonodo sentinella hanno facilitato l'identificazione di pazienti con linfonodo negativo in cui la dissezione ascellare può essere evitata, estendendo anche a questo distretto l'atteggiamento conservativo.

Comunque le pazienti con linfonodo sentinella positivo richiederebbero un esame completo del loro stato linfonodale. Una dissezione ascellare consente un buon controllo locale, un'accurata stadiazione ed informazioni prognostiche soprattutto in ordine alla decisione per una terapia adiuvante. Tuttavia i benefici in termini di sopravvivenza del trattamento ascellare sono ancora dibattuti.

In un recente contributo australiano di Chua *et al* sono stati esaminati i campioni dei linfonodi ascellari metastatici allo scopo di valutare il valore della dissezione del III livello dell'ascella. Gli Autori con analisi uni- e multivariate concludono che la dissezione del III livello dell'ascella è appropriata solo in pazienti con linfonodi ascellari palpabili e in quelle con tumore superiore a 2 cm e con invasione linfoghiandolare. Tale atteggiamento risulta giustificato principalmente dall'intento di ridurre il rischio di una recidiva ascellare⁹.

In un'indagine condotta da Voogd *et al* nel 2003, su 465 pazienti sottoposte a dissezione linfonodale totale per carcinoma infiltrante della mammella è risultato che il 26% presentava un linfedema con differenza di circonferenza del braccio superiore a 2 cm e una riduzione dell'abduzione della spalla di 20°. Queste condizioni si traducono in reali difficoltà di attendere alle comuni occupazioni tanto da sentirsi invalide; le pazienti hanno, inoltre, un impatto sociale negativo e sono costrette a rinunciare ai loro hobbies e ad eventuali attività sportive, nonostante il ricorso alla fisioterapia¹⁰.

Le recenti procedure di *staging* dell'ascella, come il prelievo di quattro campioni linfonodali o la biopsia del linfonodo sentinella, risolvono solo in parte il problema. Le pazienti con linfonodo sentinella positivo devono ancora essere sottoposte alla dissezione linfonodale dell'ascella con o senza radioterapia ovvero alla sola radioterapia; pertanto resterà il rischio degli effetti collaterali fisici e psicosociali.

La validità del trattamento radioterapico dell'ascella come alternativa alla dissezione linfonodale totale nelle pazienti con

linfonodo sentinella positivo deve essere valutata in studi randomizzati controllati.

Dal punto di vista cosmetico, nonostante i buoni risultati estetici conseguiti dal trattamento chirurgico conservativo a parità di qualità del controllo locale, diversi studi suggeriscono la possibilità di migliorare i risultati cosmetici quando la quadrantectomia è associata alla chirurgia plastica (mammoplastica riduttiva e *flap* del muscolo latissimo del dorso).

Nell'Istituto Europeo di Oncologia varie procedure sono usate per migliorare l'aspetto del seno operato e per realizzare la simmetria in rapporto alla grandezza e alla sede del tumore e del volume del seno.

Queste procedure consentono, altresì, un'esplorazione istologica del seno controlaterale quando eseguite per la simmetria¹¹.

La nostra esperienza

Nella Unità Operativa di Chirurgia Generale del Policlinico di Foggia, dal 1980 al dicembre 2002, sono state operate 1248 donne affette da cancro della mammella.

La quadrantectomia è stata eseguita in 403 casi (32,3%). La mastectomia radicale modificata sec. Patey o Madden è stata eseguita in 692 casi (55,4%), mentre la mastectomia sec. Halsted è stata eseguita in 153 casi (12,3%) (Tabella 1). Dal 1990 l'incidenza degli interventi conservativi (quadrantectomie) risulta essere in tutti gli anni superiore a quella delle mastectomie radicali modificate con un andamento crescente nel tempo (fig. 1)

Dal 1998 nelle neoplasie T1 eseguiamo la ricerca del linfonodo sentinella. Nel primo gruppo di pazienti (10) la ricerca del linfonodo sentinella è stata effettuata con iniezione peritumorale di colorante vitale *bleu patent*. Dopo aver individuato ed asporta-

to il linfonodo colorato, veniva eseguita la dissezione ascellare di principio. In questo gruppo l'indice predittivo tra l'esame istologico del 1° linfonodo ed i restanti linfonodi ascellari è risultato del 70%.

Attualmente la ricerca del linfonodo sentinella viene effettuata con albumina marcata con ^{99m}Tc iniettato in sede peritumorale. La localizzazione del tracciante a livello ascellare viene documentata con gamma-camera. In sala operatoria la localizzazione del linfonodo viene eseguita con gamma-probe.

Nei 36 casi esaminati con quest'ultima metodica, in 3 casi (8,3%) non si è avuta visualizzazione del linfonodo né alla scintigrafia né alla gamma-sonda, per cui è stata effettuata la dissezione ascellare. In 10 casi (27,7%) il linfonodo sentinella è risultato positivo all'esame istologico, per cui è stata effettuata la dissezione ascellare in un secondo tempo. Nei restanti 23 casi (63,8%) il linfonodo sentinella è risultato negativo all'esame istologico, pertanto non è stata eseguita la dissezione ascellare, ma controlli clinici e strumentali trimestrali.

Il follow-up di 138 pazienti operate di quadrantectomia nel periodo 1980-1990 ha evidenziato recidiva nel 5% dei casi nello stadio I e nel 4% nello stadio II. La sopravvivenza a 2 anni è risultata essere del 100% per lo stadio I e II, mentre è scesa rispettivamente a 94% e 91% a 10 anni (Tabella 2). La sopravvivenza globale è stata del 74%, mentre la sopravvivenza libera da malattia è risultata del 69% (fig. 2).

Considerando il coinvolgimento linfonodale, la sopravvivenza per le pazienti con N+ e con un numero di linfonodi positivi da 1 a 3 è risultata sensibilmente migliore rispetto alle pazienti con 4 o più linfonodi positivi. In particolare la sopravvivenza risulta del 65% se il numero di linfonodi positivi è da 1 a 3, mentre risulta del 30% a 10 anni con numero di linfonodi maggiore di 3 (fig. 3).

Tabella 1 - Interventi per carcinoma mammario eseguiti negli anni 1980-2002

Stadio	Halsted	Mastectomia	QUART	Totale
I	0	221	312	553
II	0	451	91	542
III	103	20	0	123
IV	50	0	0	50
Totale	153	692	403	1248

Tabella 2 - Sopravvivenza delle pazienti operate di quadrantectomia negli anni 1980-1990

Stadio	N. pazienti	Recidive	Sopravvivenza	
			A 2 anni	A 10 anni
I	119	4 (5%)	100%	94%
II	19	2 (4%)	100%	91%
Totale	138			

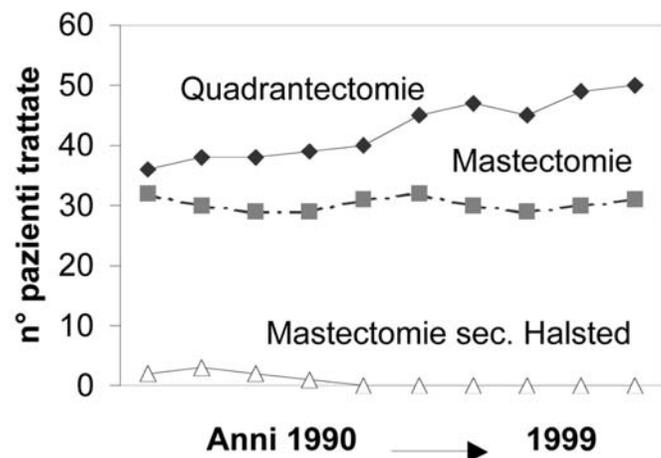


Fig. 1 - Chirurgia della mammella (1990-1999).

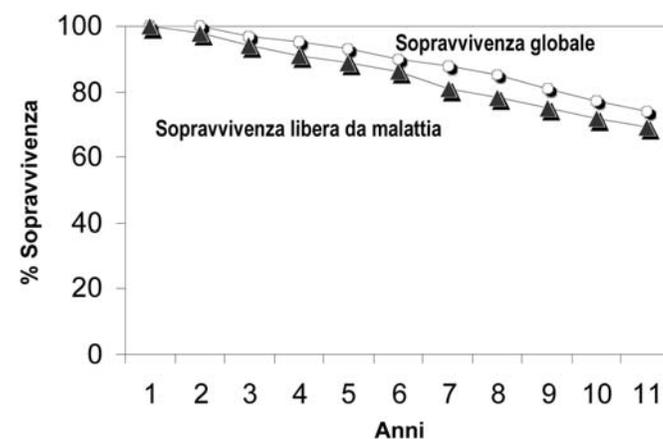


Fig. 2 - Carcinoma mammario: sopravvivenza (anni 1980-1990)

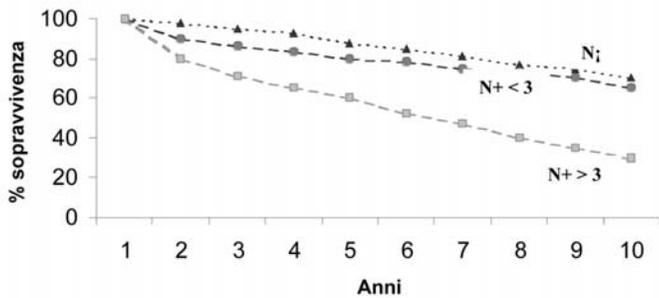


Fig. 3 - Carcinoma mammario: sopravvivenza in relazione allo stato linfonodale (anni 1980-1990)

La ricostruzione della mammella dopo quadrantectomia può avvenire, nella nostra esperienza, per scorrimento ovvero per rotazione di lembi dermo-ghiandolari, opportunamente mobilizzati. Nelle localizzazioni neoplastiche ai quadranti superiori o inferiori l'asportazione del tumore può essere inclusa in un progetto di mastoplastica riduttiva a peduncolo superiore per le localizzazioni al quadrante inferiore, e in un progetto di mastoplastica riduttiva a peduncolo inferiore per le localizzazioni neoplastiche ai quadranti superiori.

Al fine di una buona simmetria delle mammelle andrebbe eseguita, in questi casi, un'identica mastoplastica riduttiva della mammella controlaterale.

Non è stata mai eseguita un'integrazione protesica per le perdite di sostanza ghiandolare dopo quadrantectomia.

Nelle quadrantectomie laterali superiori, per attenuare il deficit ghiandolare, soprattutto nelle mammelle di dimensioni ridotte, dal 1997 utilizziamo il lembo di muscolo piccolo pettorale.

Il muscolo piccolo pettorale, adeguatamente isolato sui suoi peduncoli vascolari derivanti dalle arterie perforanti intercostali, sezionato il suo capo clavicolare, viene ruotato nella perdita ghiandolare e fissato al parenchima mammario. Questa tecnica è stata ideata e realizzata in 22 casi nella Sezione di Chirurgia Plastica aggregata alla nostra U.O. (Tabella 3).

Dal 1996, negli stadi nei quali è necessario eseguire un intervento di mastectomia radicale modificata, alle pazienti viene proposto un programma di ricostruzione della mammella asportata, che si avvale, secondo i casi, dell'adozione di espansori e protesi, ovvero di lembi miocutanei (l. m. di latissimus dorsi, l. m. di retto dell'addome, l. toraco-epigastrico).

La ricostruzione della mammella operata avviene mediante la simmetrizzazione del seno con un intervento di mastoplastica riduttiva o mastopessi della mammella controlaterale, a cui segue la ricostruzione del capezzolo e dell'areola.

Il cancro del retto

Lo stato delle conoscenze nel 1908 aveva portato Miles a ritenere che l'amputazione addomino-perineale potesse rappresentare la punta avanzata del trattamento di una patologia maligna localizzata nell'ultima parte dell'intestino, e che la sua vicinanza all'ano dovesse comportare necessariamente il sacrificio della funzione sfinterica per poter sperare nella guarigione.

L'operazione di Miles, almeno fino agli anni '60, è stata considerata l'operazione più valida per evitare o ridurre le recidive

Tabella 3 - Interventi di ricostruzione della mammella (gennaio 1996-dicembre 2002)

Tipo di intervento	N. pazienti	%
Espansore-protesi a permanenza	27	12,7
Espansore-protesi 2 tempi	45	21,7
Lembo di latissimus dorsi	12	5,6
Lembo toraco-epigastrico	5	2,5
Lembo di retto addominale	9	4,2
Lembo di piccolo pettorale	22	10,4
Ricostruzione areola-capezzolo	32	15,1
Mastoplastica controlaterale	59	27,9
Totale	211	100,0

loco-regionali, indipendentemente dalla distanza del tumore dall'orifizio anale.

Ma la ricerca clinica e scientifica procede in modo dinamico, per cui ciò che sembra scontato oggi subisce quasi sempre un'evoluzione migliorativa sia dal punto di vista biologico che funzionale.

La resezione anteriore del retto segnò una tappa importante nella storia della conservazione della funzione sfinterica ed era riservata ai tumori del retto alto e talvolta del retto medio. La stessa tecnica proposta da Valdoni di scheletrizzazione dell'arteria mesenterica inferiore e quindi della rettile superiore riguardava i tumori del retto alto e, comunque, rappresentava una metodica transmesoretale a lungo considerata la tecnica convenzionale di resezione del retto.

Dopo le ricerche sulla diffusione distale del cancro (< di 2 cm dal margine inferiore del tumore), la resezione anteriore fu estesa anche ai tumori del retto medio, con anastomosi colo-rettali basali.

Gli obiettivi principali nella cura dei tumori del retto sono rappresentati: 1) dalla riduzione dell'incidenza di recidive locali con conseguente miglioramento della sopravvivenza, 2) dalla conservazione della funzione sfinterica, 3) dalla conservazione della funzione minzionale e sessuale.

Fino al 1982 l'incidenza di recidive loco-regionali dopo resezione anteriore bassa era compresa fra il 15 e il 45%^{12,13}. Questa data coincide con la prima pubblicazione di Heald, che introduceva la tecnica dell'exeresi totale del mesoretto (TME), con la quale riportava un'incidenza di recidive locali del 4,3%^{14,15}. Da allora la TME è stata adottata da un numero crescente di chirurghi, con un'incidenza di recidive sensibilmente al di sotto del 10% e con un significativo aumento della sopravvivenza^{16,17}.

L'effetto sulla sopravvivenza è, comunque, influenzato da una serie di altri fattori prognostici quali lo stato dell'N, le dimensioni del T, il grading, l'angioinvasività peritumorale, alcune caratteristiche biomolecolari, il fattore chirurgo¹⁸. Negli stadi più avanzati la chemioterapia antitumorale adiuvante favorisce un miglioramento della sopravvivenza¹⁹.

Nonostante questi risultati, l'incidenza delle recidive locali variava moltissimo con lo stadio della malattia e risultava, comunque, inversamente proporzionale alla distanza del tumore dall'orifizio anale²⁰.

I progressi della tecnica chirurgica hanno portato ad estendere sempre più in basso la resezione del retto, fino a realizzare interventi di proctectomia totale restaurativa con anastomosi colo-anali (termino-terminale o con pouch colica).

Più recentemente, per tumori che interessano il terzo superiore del canale anale, sono state messe a punto le tecniche di resezione intersfinteriche (RIS), che consentono la conservazione della funzione sfinterica e dello schema corporeo con indicazioni quasi esasperate.

Questa estensione dell'exeresi di organo con la preservazione del meccanismo sfinterico ha, però, comportato il rischio di un aumento delle recidive locali.

Per i casi a maggior rischio, nello spirito di un trattamento multidisciplinare, è stato proposto un trattamento adiuvante post-operatorio radio- e chemioterapico. La radioterapia post-operatoria, comunque, dopo un iniziale entusiasmo, è stata sottoposta a revisione critica per due considerazioni: 1) la limitata azione terapeutica sul tessuto cicatriziale post-operatorio scarsamente ossigenato; 2) le complicanze sulle anse intestinali (occlusioni, fistole, enteriti attiniche)²¹. È stato così ipotizzato un trattamento chemio- e radioterapico pre-operatorio (neoadiuvante), che avesse anche lo scopo di ridurre la massa neoplastica (downstaging) e consentisse di rendere operabili tumori avanzati, nonché di realizzare interventi conservativi per la possibilità di evitare la diffusione intraoperatoria di cellule tumorali vitali e quindi le recidive.

Minsky *et al*, in uno studio randomizzato condotto al Memorial Hospital, hanno dimostrato che il trattamento preoperatorio combinato di radio- (50 Gy in 5 settimane) e chemioterapia induceva un aumento della reseccabilità e di downstaging rispetto ai casi trattati con sola radioterapia²².

Per ridurre l'incidenza di alcune complicanze post-operatorie legate alla radioterapia è stato proposto un trattamento con dosaggio più basso (25 Gy in una settimana), i cui risultati sono stati pubblicati nel 1997 dallo Swedish Rectal Cancer Trial. Questo studio riportava un'incidenza di recidive a 5 anni dell'11% nei pazienti trattati con RT e chirurgia, e del 27% in quelli trattati con sola chirurgia con un sensibile miglioramento anche della sopravvivenza a 5 anni; l'atto chirurgico comprendeva rigorosamente la TME²³.

Uno studio analogo è stato condotto dal Deutch Colorectal Cancer Group, che riporta un'incidenza globale di recidive locali a 2 anni del 5,3%: 2,4% per il gruppo con radioterapia preoperatoria e 8,2% per quello con sola chirurgia²⁴.

Insieme alle possibilità di trattamento i risultati derivano anche dalla valutazione di alcuni fattori prognostici. In una recente pubblicazione sono stati valutati: 1) la sede del tumore, 2) l'estensione dell'invasione circolare, 3) l'ostruzione del lume intestinale, 4) la fissità. È stato stabilito uno score da 0 a 2 a seconda della esistenza e della combinazione di detti fattori: 0 = assenza; 1 = 1 o 2 fattori; 2 = 3 o più fattori²⁵.

Un particolare significato deve essere riservato allo studio della componente biologica. Adell *et al* hanno condotto una ricerca sulla valutazione dell'attività proliferativa con metodica istochimica per il Ki-67, identificando due gruppi ad alta e bassa attività proliferativa. Gli Autori concludono che nei pazienti a bassa attività proliferativa la radioterapia preoperatoria offriva ottimi risultati rispetto ai casi non trattati, mentre nei casi ad alta attività proliferativa l'effetto della radioterapia era nullo²⁶.

D'altra parte, ormai, sono noti i buoni risultati della chemioterapia adiuvante nei pazienti con instabilità del microsattellite²⁷.

Oltre alla terapia chirurgica tradizionale con cui è possibile oggi, grazie anche alle terapie integrate, realizzare interventi radicali con conservazione della funzione sfinterica, esistono valide alternative in casi selezionati con metodiche meno invasive o non invasive.

Myerson riferisce la possibilità per casi favorevoli di escissione locale o di trattamento radiante mirato ad alte dosi. Il controllo loco-regionale è eccellente per i tumori T1, mentre per i casi T2 viene riferita un'incidenza di recidive locali del 15%. Viene raccomandata la selezione accurata dei pazienti con ecografia endorettale o con MRI²⁸.

Per Mendenhall *et al* la selezione rappresenta "il partner silenzioso del successo" di queste procedure conservative. Gli Autori ritengono che possono essere sottoposti a radioterapia endocavitaria o ad escissione locale a tutto spessore pazienti con tumore fino a 3 cm, bene o moderatamente differenziato, esofitico, mobile, limitato alla sottomucosa allo studio ecografico endorettale, entro i 10 cm dall'orifizio anale. I vantaggi del trattamento solo radioterapico sono notevoli: la procedura è ambulatoriale, l'anestesia non è richiesta, i costi sono contenuti. I vantaggi della exeresi transanale sono rappresentati dalla breve ospedalizzazione e da una bassa percentuale di pazienti a rischio di interessamento linfonodale. I risultati riferiti per i pazienti T1 e T2 sono sovrapponibili a quelli ottenuti con chirurgia maggiore²⁹.

Wagmar e Minsky riportano che l'escissione locale con radioterapia adiuvante rappresenta una ragionevole alternativa alla chirurgia radicale in pazienti selezionati. La sola escissione locale è ritenuta sufficiente solo per i T1 senza fattori sfavorevoli, mentre l'escissione locale con radioterapia adiuvante rappresenta una buona alternativa per i T1 con fattori sfavorevoli e per i T2³⁰.

Nell'ambito della chirurgia radicale, nell'ultimo decennio, è stata molto considerata la necessità di conservare le funzioni minzionale e sessuale. In tale prospettiva, insieme alla tecnica di TME, è stata particolarmente curata la preparazione e la conservazione delle strutture nervose deputate alla funzione degli organi pelvici (*nerve sparing*)³¹.

Infine, un aspetto della chirurgia conservativa in oncologia è quello legato all'accesso chirurgico.

Negli ultimi anni sono comparse pubblicazioni di casistiche di interventi radicali per chirurgia del retto eseguiti in laparoscopia.

Questa metodica, che richiede un lungo periodo di apprendimento, consente di realizzare con tecnica miniminvasiva le stesse procedure di conservazione della funzione sfinterica e di *nerve sparing* che sono state faticosamente conquistate con le tecniche laparotomiche tradizionali³².

La nostra esperienza

Negli ultimi 13 anni sono stati trattati 595 pazienti affetti da neoplasia del retto medio e del retto basso (Tabella 4). Sono stati esclusi i pazienti con neoplasia della giunzione retto-sigmoidea, nei quali eseguiamo una resezione retto-colica sopramesorettale.

Nella nostra serie di 595 pazienti sono state eseguite 7 exeresi microchirurgiche transanali (TEM) e 13 exeresi transanali tradizionali in casi selezionati per stadio e per condizioni generali del paziente.

In 70 casi è stata eseguita un'amputazione addomino-perineale secondo Miles e sempre per evidente estensione della neoplasia al canale anale; in 69 casi è stata eseguita una resezione secondo Hartmann, perché una ricostruzione immediata non era giustificata per cause locali (tumore localmente molto avanzato) o generali (età, compromissione multifunzionale).

Nei restanti 436 pazienti è stata eseguita una proctectomia subtotale restaurativa in 320 casi ed una proctectomia totale restaurativa nei restanti 116 pazienti.

Tabella 4 - Interventi per carcinoma del retto (gennaio 1990 - dicembre 2002)

Tipo di intervento	N.
Proctectomia totale con anastomosi colo-ale	116
Proctectomia subtotale restaurativa	320
Operazione di Miles	70
Operazione di Hartmann	69
Escissioni locali	13
TEM	7
Totale	595

La proctectomia subtotale restaurativa è stata eseguita nei soggetti con tumore a più di 6-7 cm dall'orifizio anale mediante anastomosi meccanica colo-rettale bassa sugli ultimi 2 cm di retto (sottomesorettale).

La proctectomia totale restaurativa è stata riservata ai pazienti con tumore a 4-5 cm dall'orifizio anale. L'intervento ha comportato l'asportazione di tutto il retto e l'anastomosi colo-ale eseguita a mano per via anteriore o transanale. Venti di questi pazienti avevano un tumore a 3 cm dall'orifizio anale e per essi si è eseguita una resezione intersfinterica (RIS) con anastomosi confezionata a mano per via transanale.

In tutti i casi (tranne in quelli trattati con exeresi locale) è stata eseguita la TME.

La radioterapia è stata eseguita nei pazienti con tumore del retto basso allo stadio T3-T4. Essa è stata eseguita in fase post-operatoria in 16 casi e in fase pre-operatoria (valutazione ecografia endorettale) in 8 casi nel periodo gennaio 1999-dicembre 2002.

Nell'ultimo periodo la chirurgia del colon e del retto è stata praticata per via laparoscopica (34 pazienti, di cui 12 con localizzazione al retto) e la procedura di exeresi e di ricostruzione non ha subito modifiche rispetto alla tecnica messa a punto con la metodica tradizionale *open*.

Lo stadio ed il grading dei nostri pazienti sono riportati nelle Tabelle 5 e 6.

La complicanza più importante nella nostra serie è stata la deiscenza clinica dell'anastomosi, che si è verificata soprattutto nelle resezioni molto basse. Essa ha comportato una sepsi che in 8 casi su 12 non siamo riusciti a dominare (Tabella 7). Questa complicanza si è ridotta d'importanza dopo l'adozione di una stomia di protezione nelle anastomosi più a rischio.

Una fistola urinaria transitoria è comparsa in 7 pazienti nei quali era stata eseguita una resezione parziale della vescica (5) o una resezione dell'uretere con reimpianto in vescica (2) per tumori localmente avanzati.

Due accessi subfrenici sono stati diagnosticati con ecografia e trattati con drenaggio ecoguidato.

Tabella 5 - Carcinoma del retto: stadio sec. Dukes (gennaio 1990 - dicembre 2002)

Stadio	N.	%
A	23	3,8
B1	124	21,0
B2	68	11,4
C1	134	22,5
C2	220	37,0
D	26	4,3

Tabella 6 - Carcinomi del retto: grading (gennaio 1990 - dicembre 2002)

Grading	N.	%
G1	415	69,8
G2	142	23,8
G3	38	6,4
Totale	595	100,0

Tabella 7 - Carcinoma del retto: complicazioni

Tipo di complicanze	N.
Infezione ferita	21
Fistola urinosa	7
Occlusione intestinale	7
Deiscenza anastomotica	12
Ascesso subfrenico	2
Totale	49/595 (8,2%)

In 7 casi si è verificata un'occlusione intestinale da aderenze precoci che hanno richiesto un reintervento.

Un'infezione importante della ferita è stata registrata in 21 pazienti, 12 dei quali hanno poi avuto un laparocoele.

La mortalità operatoria è stata del 2,7% ed ha riguardato 16 su 595 pazienti, deceduti per sepsi da deiscenza dell'anastomosi (8 casi) e per cause generali (8 casi) (Tabella 8).

Dal punto di vista della funzione sfinterica i pazienti con proctectomia subtotale hanno meno evacuazioni giornaliere rispetto a quelli con proctectomia totale; esse comunque si riducono entro sei mesi per i primi ed entro un anno per i secondi (fig. 4).

Nei soggetti trattati con RIS l'uso del pannolone è necessario nel 70% dei casi; le perdite si riducono con le metodiche di irrigazione periodica.

La rettomanometria ha dimostrato:

- una diminuzione della zona di alta pressione (canale anale) con miglioramento entro l'anno;
- conservazione del riflesso retto-ale con soglia più bassa;
- diminuzione della compliance specie nei pazienti trattati con proctectomia totale e segnatamente in quelli trattati con RIS.

I pazienti con disturbi della minzione sono stati esaminati con uroflussometria dinamica:

- 8 pazienti avevano normoreflexia con residuo minzionale di 100-200 ml (ritenzione parziale);
- 3 pazienti avevano areflexia con ritenzione completa di urina (uno di questi è risultato positivo al test dell'*urecholine*).

Tabella 8 - Carcinoma del retto: mortalità

Cause	N.
Sepsi	8
Insuff. cardiovascolare	4
Insuff. respiratoria	2
Ictus	2
Totale	16

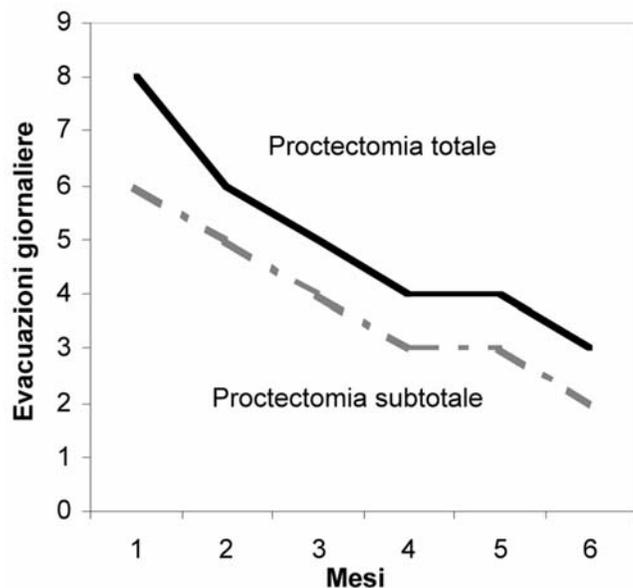


Fig. 4 - Carcinoma del retto: funzione sfinterica anale

La valutazione della funzione sessuale ha riguardato solo i maschi con meno di 70 anni ed è stata di tipo anamnestico. Solo il 40% dei pazienti riacquistava entro un anno la *potentia erigendi* e di questi il 70% aveva un'ejaculazione normale.

Nella nostra serie abbiamo avuto 34 recidive locali, pari al 5,7% (Tabella 9). Nessuna di esse si è verificata in stadio A, 3 si sono presentate in stadio B2 e 31 in stadio C (rispettivamente 13 in C1 e 18 in C2). L'85% delle recidive si è verificato nei primi 2 anni dall'intervento, le restanti nei 3-5 anni successivi.

Il follow-up dei pazienti operati di carcinoma del retto ha permesso di ottenere una sopravvivenza globale media a 5 anni pari al 71%.

Tabella 9 - Carcinoma del retto: recidive

Stadio sec. Duques	N.
A	0
B1	0
B2	3
C1	13 (1 dopo RT)
C2	18 (3 dopo RT)
Totale	34/595 (5,7%)

Considerazioni

Dall'esame della letteratura e dalla valutazione della nostra esperienza ci sembra di poter affermare che la ricerca clinico-scientifica ha consentito nel tempo di modificare la visione curativa delle malattie neoplastiche, grazie soprattutto alla possibilità di integrazioni terapeutiche. Queste hanno consentito di ottenere risultati altrettanto e forse più validi in termini di controllo oncologico nel rispetto della funzione e della conservazione dello schema corporeo, che sono l'espressione della più alta qualità della vita nel rispetto della sacralità della persona umana.

Queste considerazioni, nell'ambito della chirurgia generale, sono valide soprattutto nella strategia di trattamento dei tumori del seno e del retto.

In particolare, per quanto riguarda le neoplasie della mammella, il lungo iter che va dalla diagnosi al trattamento si è arricchito in tempi recenti di sussidi tecnologici che da una parte consentono diagnosi sempre più precoci con risultati più confortanti in termini di sopravvivenza, dall'altra di eseguire interventi conservativi sia sul parenchima ghiandolare che sul sistema linfatico dell'ascella. La biopsia del linfonodo sentinella consente, infatti, di evitare la dissezione linfonodale ascellare quando questa non è ritenuta necessaria (linfonodo sentinella negativo).

Inoltre, la possibilità, in pazienti selezionati e in ambienti adeguati, di associare alla chirurgia conservativa la radioterapia intraoperatoria offre l'indubbio vantaggio di ridurre sensibilmente le dosi di radiazioni (soprattutto sul parenchima polmonare) e di sollevare le pazienti dal gravoso onere di 25 sedute di radioterapia, che spesso richiedono viaggi quotidiani che sembrano prolungare lo stato di malattia in un momento psicologicamente difficile della vita.

Per quanto riguarda il cancro del retto il problema è certamente più complesso, ma numerosi progressi sono stati realizzati nell'ultimo decennio.

Certamente un ruolo importante è sostenuto dalla possibilità di diagnosi precoci realizzate attraverso programmi di screening variamente organizzati.

D'altro canto le metodiche diagnostiche di cui oggi disponiamo per una corretta stadiazione ci consentono di programmare la giusta strategia per ottenere un intervento conservativo.

Dal punto di vista strettamente chirurgico, le recenti tecniche di proctectomia restaurativa, spesso estesa all'exeresi prossimale del canale anale mediante RIS, in casi selezionati ed in ambienti adeguati, confinano l'intervento di amputazione addomino-perineale ai soli casi di infiltrazione neoplastica del canale anale.

In questo campo i risultati più interessanti derivano dalla possibilità di integrare la terapia chirurgica con trattamenti chemio- e radioterapici.

Per quanto riguarda il *timing* dei trattamenti integrati, molti studi concordano ormai che il trattamento in fase preoperatoria non è gravato da particolare tossicità ed è ben tollerato, mentre quello condotto dopo l'intervento chirurgico è gravato da un maggior numero di complicanze. Ciò vale anche per le complicanze postoperatorie strettamente chirurgiche³³.

La frequente osservazione di un miglioramento di stadio dopo radioterapia pre-operatoria (downstaging) propone alcune problematiche comportamentali:

- 1) in fase operatoria, se i limiti dell'exeresi debbano tener conto della riduzione di estensione del tumore;
- 2) se vi è ancora indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante.

Per quanto riguarda il primo problema noi riteniamo che l'estensione dell'exeresi debba tener conto dei primitivi limiti del tumore e quindi comprendere anche i livelli in cui si è verificata la regressione, ciò soprattutto allo scopo di evitare che eventuali cellule chemio- e/o radioresistenti possano essere responsabili di recidiva.

Il secondo problema è ancora oggetto di studi e non esistono al momento certezze operative.

Un aspetto importante per il chirurgo e per la psicologia del paziente è il tempo di attesa dal momento della diagnosi. La radioterapia preoperatoria tradizionale (50 Gy in 5 settimane + 4-8 set-

timane post-RT) viene spesso accettata con perplessità dai pazienti.

I risultati di studi randomizzati hanno dimostrato che la somministrazione di 25 Gy in una settimana con intervento eseguito a circa 1 settimana dal termine della RT *short programme* non induce un reale downstaging, anche se la dimensione del tumore e il numero dei linfonodi risultavano diminuiti dopo il trattamento. Ciò non comporta una diminuzione di efficacia, poiché l'azione di distruzione cellulare ha bisogno di un tempo più lungo per ottenere un risultato ottimale e quindi eventuali cellule sfuggite all'exeresi chirurgica sono comunque destinate ad essere distrutte dall'azione più tardiva della radioterapia^{34, 35}.

Il ridotto downstaging, in molti casi, potrebbe rappresentare un elemento di sicurezza nel guidare l'exeresi oltre i limiti originari del tumore.

Negli stadi più avanzati ma operabili, tuttavia, la radioterapia pre-operatoria tradizionale sembra apportare una riduzione di volume (con bassa incidenza di tossicità gastrointestinale) tale da consentire una chirurgia conservativa nell'81% dei pazienti³⁶.

L'accesso laparoscopico, dopo un'adeguata curva di apprendimento da parte di chirurghi con larga esperienza di chirurgia colo-rettale *open*, consente di ottenere risultati sovrapponibili in termini di adeguatezza oncologica.

Questa metodica, così come abbiamo potuto constatare nella nostra esperienza, consente di realizzare le stesse tecniche che avevamo messo a punto con la chirurgia *open*, per quello che riguarda la conservazione dello sfintere e delle funzioni minzionali e sessuali.

La radioterapia pre-operatoria non sembra condizionare in maniera significativa l'intervento per via laparoscopica.

Dal punto di vista funzionale la radioterapia pre-operatoria non provoca un peggioramento della funzione sfinterica nel periodo post-operatorio, mentre sembra influenzare negativamente, ma in modo accettabile, la funzione sessuale³⁷.

In definitiva, nella chirurgia del retto, dalla nostra esperienza ed in linea con la letteratura ci sembra di poter affermare che:

- 1) la TME consente di ridurre l'incidenza delle recidive e di realizzare interventi conservativi anche per tumori bassi del retto;
- 2) la radioterapia pre-operatoria sia da preferire a quella post-operatoria (gravata da una maggiore tossicità); essa è preferibile nel dosaggio di 25 Gy, poiché riduce sensibilmente i tempi di attesa, anche se la metodica tradizionale di 50 Gy consente un risultato terapeutico più consistente.

Nell'800 Kocher affermava che "il chirurgo è un medico che sa come eseguire un intervento ma sa anche quando deve astenersene".

Oggi questo principio può essere riferito anche alla capacità, che deriva dalle conoscenze e dalla ricerca clinico-scientifica, di sapersi astenere dall'eseguire un intervento mutilante o comunque irrispettoso della qualità della vita.

Bibliografia

1. Vitucci C, Tirelli C, Graziano F, *et al.* Results of conservative surgery for limited-sized infiltrating breast cancer: analysis of 962 tested patients: 24 years of experience. *J Surg Oncol* 2000; 74: 108-15.
2. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, *et al.* Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment with conservative surgery and radiotherapy. *Tumori* 1999; 85: 488-93.
3. Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B, *et al.* Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 868-79.
4. Cho LC, Senzer N, Peters GN. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg* 2002; 183: 650-4.
5. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, *et al.* Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91: 1862-9.
6. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, *et al.* The effect of tumor bed boost on local control after breast conserving surgery. First results of the randomized boost trial of the National Institute of Oncology. *Magy Onkol* 2001; 45: 385-91.
7. Intra M, Gatti G, Luini A, *et al.* Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 737-40.
8. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, *et al.* Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 145-51.
9. Chua B, Ung, O, Taylor R, *et al.* Is there a role for axillary dissection for patients with operable breast cancer in this era of conservatism? *ANZ J Surg* 2002; 72: 786-92.
10. Voogd AC, Ververs JMMA, Vingerhoets AJJM, *et al.* Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 76-81.
11. Petit JY, Garusi C, Greuse M, *et al.* One hundred and eleven cases of breast conservation treatment with simultaneous reconstruction at the European Institute of Oncology. *Tumori* 2002; 88: 41-7.
12. Horiot JC, Bosset JF. Pre-operative radiotherapy for local rectal cancer: What benefit? Which technical parameters? *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1597-9.
13. Bonedeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, *et al.* Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 374-9.
14. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, *et al.* Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Ann Surg* 1998; 133: 894-9.
15. Leong AF. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1237-40.
16. Kockerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofman A, *et al.* Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 324-9.
17. Arban G, Nilsson E, Hallbrook O, *et al.* Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 375-9.
18. Porter GA, Soskolne CL, Yakimet WW, *et al.* Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.
19. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, *et al.* Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1130-5.
20. Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, *et al.* Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C Colorectal cancer with and without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br J Cancer* 1992; 65: 102-7.
21. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 403-18.
22. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, *et al.* Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84.
23. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
24. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
25. Myerson RJ, Singh A, Birnbaum EH, *et al.* Pretreatment clinical findings

- predict outcome for patients receiving preoperative radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 665-74.
26. Adell G, Zhang H, Jansson A, *et al.* Decreased tumor cell proliferation as an indicator of the effect of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 659-63.
 27. Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, *et al.* Microsatellite instability is a favorable prognostic colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 921-8.
 28. Myerson RJ. Conservative alternatives to radical surgery for favorable rectal cancers: *Ann Ital Chir* 2001; 72: 605-9.
 29. Mendenhall WM, Rout WR, Ziotecki RA, *et al.* Conservative treatment of rectal adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 303-19.
 30. Wagmar RT, Minsky BD. Conservative management of rectal cancer with local excision and adjuvant therapy. *Oncology* 2001; 15: 513-9; 524; discussion 524-8.
 31. Natale C, di Corcia MG, Vitulli F, *et al.* Le basi anatomiche della proctectomia restaurativi. In *Archivio ed Atti del 103° Congresso della Società Italiana di Chirurgia*, vol 2°. Roma: Ed. Pozzi, 2001, 299-310.
 32. Croce E, Olmi S. Chirurgia laparoscopica del colon-retto. In Croce E, Olmi S. *Laparoscopia ed oncologia. Atti del 104° Congresso della Società Italiana di Chirurgia*. Roma: Studio tipografico SP, 2002, 225-48.
 33. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, *et al.* Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1218-24.
 34. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, *et al.* No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1976-84.
 35. Graf W, Dahlberg M, Osman MM, *et al.* Short-term preoperative radiotherapy results in downstaging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiother Oncol* 1997; 43: 133-7.
 36. Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, *et al.* Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: results on tumor response. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 532-4.
 37. Mannaerts GH, Schjven MP, Hendrikx A, *et al.* Urologic and sexual morbidity following multimodality for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Oncol* 2001; 27: 265-72.

Neoplasie maligne in pazienti precedentemente trattati con roentgenterapia per lesioni benigne

Malignant neoplasms in patients previously treated with roentgentherapy for benign lesions

Maurizio Portaluri, Giuseppe Giuliano, Santa Bambace e Grazia Nardella
Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, A.O. Di Summa-P.O. Perrino, Brindisi, Italia

Riassunto

Finalità. Rilevare i casi di neoplasie indotte da procedure radioterapiche per patologie benigne e stabilire linee guida per l'uso attuale di tali terapie. **Casistica e metodi.** Sono state revisionate 250 cartelle cliniche di pazienti trattati con roentgenterapia dal 1960 al 1965 per patologie benigne e sono stati rilevati i casi di pazienti successivamente ritornati con diagnosi di patologia maligna. I parametri presi in considerazione sono stati il sesso, la sede dell'irradiazione, l'età, la dose in cute espressa in roentgen (R), la sede di comparsa della neoplasia maligna e l'intervallo dal trattamento con roentgenterapia. Nel caso di più trattamenti si è indicato l'intervallo dal primo. L'età media al momento della roentgenterapia è stata di 42 anni (range 10-68 anni). I casi considerati sono stati 10, per un totale di 13 sedi di irradiazione: articolazione scapolo-omerale (4 casi), parotide (1 caso), rachide cervicale (2 casi), rachide lombosacrale (2 casi), osso mascellare (1 caso), encefalo (1 caso), mammella (2 casi). In un paziente sono state trattate tre sedi, in uno due sedi, uno ha ricevuto tre trattamenti successivi sulla stessa sede, i restanti hanno ricevuto l'irradiazione di una sola sede. Le dosi in cute erano comprese tra 350 R (nel caso della mastite infantile) e 2000 R, con frazionamenti di 80-100 R/die per 5 giorni/settimana. Le energie impiegate erano comprese tra 150 e 250 kV. **Risultati.** Sono stati rilevati 10 casi di neoplasie maligne (6 in donne e 4 in uomini), comparse 4-35 anni dopo la roentgenterapia (media 20,3 anni, mediana 23 anni). Le neoplasie erano localizzate in 2 casi alla mammella, in 1 alla parotide, in 1 alla prostata, in 3 ai polmoni, in 1 al ret-

Summary

Aim. To register cases of induced malignant neoplasms in patients treated with radiotherapy for benign disease and to get guidelines for the current use of these therapies. **Patients and methods.** Two hundred fifty clinical cards of patients treated for benign diseases since 1960 to 1965 were reviewed and the patients afterwards returned for malignant neoplasms were recorded. Sex, site of irradiation, age, dose at the skin in roentgen (R), site of onset of malignant neoplasm and the time of latency were recorded. In the case of multiple treatments the time was considered from the first one. The mean age at treatment was 42 years (10-68). The cases considered were 10, for a total of 13 sites of irradiation: scapulo-humeral joint (4), parotid (1), cervical column (2), lumbosacral column (2), maxillary bone (1), brain (1), breast (2). In one patient 3 sites were treated, in another patient 2 sites, one patient was submitted to three treatments on the same site. The dose at the skin ranged between 350 R (child mastitis) and 2000 R, with a fractionation of 80-100 R/die in 5 days for weeks. Energies ranged between 150-250 kV. **Results.** Ten cases of malignant neoplasms were recorded (6 in women, 4 in men); the latency time was 4-35 years from roentgentherapy (mean 20.3 years, median 23 years). Malignant neoplasms were localized in the breast (2), parotid (1), prostate (1), lung (3), rectum (1), bladder (1), meninges (1). Roentgentherapy had been performed in the same site of onset of malignancies in the cases of tumour of the breast, parotid, meninges, prostate and bladder. In the 3 patients with lung tumour roentgentherapy was performed in the contralateral scapulo-humeral joint, at cervical column and at maxillary bone (in this case 3 treatments). The case with rectal tumour had received bilateral roentgentherapy in the scapulo-humeral joint 4 years before. **Conclusions.** The onset of radioinduced malignant neoplasms in patients many decades

Pervenuto/Received 5.7.2002 - Accettato/Accepted 3.12.2002
Indirizzo/Address: Dr. Maurizio Portaluri, SC Radioterapia Oncologica,
A.O. Di Summa-P.O. Perrino, SS 7, 72100 Brindisi, Italia
Tel 0039/0831/537641 - Fax 0039/0831/537640
e-mail: portaluri@hotmail.com

to, in 1 alla vescica, in 1 alle meningi. L'irradiazione era stata eseguita nella stessa sede di insorgenza della neoplasia maligna nei due casi di tumore della mammella e nei casi di tumore della parotide, delle meningi, della prostata e della vescica. Nei 3 pazienti con tumore del polmone era stata irradiata l'articolazione scapolo-omerale controlaterale in un caso e la colonna cervicale in un secondo caso; un terzo caso aveva ricevuto tre successive irradiazioni sull'osso mascellare. Il caso di tumore del retto aveva ricevuto irradiazione scapolo-omerale bilaterale 4 anni prima. **Conclusioni.** La comparsa di tumori radioindotti a distanza di diversi decenni dall'impiego delle radiazioni ionizzanti, anche a basse dosi, deve essere tenuta in considerazione quando si propone una terapia radiante per patologie benigne. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 183-126, 2003

Parole chiave: roentgenterapia, tumori radioindotti

Introduzione

Il potere oncogeno delle radiazioni ionizzanti è noto sin dal periodo immediatamente successivo alla scoperta della radioattività e dei raggi X. Tuttavia la cancerogenesi fisica non è così potente quanto quella chimica e svolge il suo ruolo in sinergia con altri agenti oncogeni. I raggi X furono impiegati per decenni nella cura di una larga serie di patologie benigne, soprattutto di tipo infiammatorio, prima della disponibilità di farmaci sempre più selettivi ed efficaci. In questo centro ospedaliero è stata praticata roentgenterapia per patologie benigne fin dal 1959, e sono stati rilevati casi di neoplasie maligne in pazienti sottoposti negli anni precedenti a radioterapia per malattie infiammatorie e degenerative delle articolazioni. Scopo del presente lavoro è di descrivere tali casi.

Casistica e metodi

Il Servizio di Radioterapia dell'Ospedale A. Di Summa di Brindisi fu istituito nel 1959 con l'installazione di un apparecchio di roentgenterapia (Stabilipan) che erogava fasci da 100 kV, 120 kV, 150 kV, 160 kV, 200 kV, 250 kV. Nel 1961 fu installato un apparecchio di telecobaltoterapia (Hyperion), con distanza fuoco-asse di 80 cm. Entrambi questi apparecchi furono rinnovati nel 1993. Nel 2001 sono stati installati due acceleratori lineari.

La roentgenterapia è ancora in uso per terapia oncologica palliativa e nei casi di patologia infiammatorio-degenerativa non altrimenti trattabili.

Negli anni '60 la roentgenterapia veniva impiegata per tutta una serie di patologie non solo flogistiche, ma anche neoplastiche maligne. Molte di quelle indicazioni sono oggi abbandonate. Fin dall'inizio fu adottato un triplice sistema di archiviazione delle cartelle: per numero progressivo, per ordine alfabetico e per patologia secondo una codifica comprendente 21 tipologie di lesioni ("Schedario di Terapia"), tra cui 8 riguardanti patologie non maligne: fibromi uterini e metropatie emorragiche, flogosi acute e croniche non specifiche, tubercolosi, affezioni flogistiche e degenerative degli organi della vista, endocrinopatie, malattie del sistema nervoso centrale e periferico, sindromi allergiche, malattie circolatorie e del ricambio, malattie dell'apparato locomotore, dermatosi, ecc.

after the use of ionizing radiation, although with low doses, must be carefully considered when radiotherapy is prescribed for benign disease. *Eur. J. Oncol.*, 8 (2), 123-126, 2003

Key words: roentgentherapy, radioinduced cancer

Grazie a questo sistema di archiviazione è stato possibile revisionare 250 cartelle cliniche di pazienti trattati con roentgenterapia dal 1960 al 1965 e sono stati rilevati i casi di ammalati successivamente ritornati con diagnosi di patologia maligna. I parametri presi in considerazione sono stati il sesso, la sede dell'irradiazione per patologia benigna, l'età, la dose in cute espressa in roentgen (R), la sede di comparsa della neoplasia maligna e l'intervallo dal trattamento con roentgenterapia. Nel caso di più trattamenti si è indicato l'intervallo dal primo.

L'età media al momento della roentgenterapia è stata di 42 anni (range 10-68 anni).

Le sedi di irradiazione sono state 13: articolazione scapolo-omerale in 4 casi, parotide in 1 caso, rachide cervicale in 2 casi, rachide lombosacrale in 2 casi, osso mascellare in 1 caso, l'encefalo in 1 caso, la mammella in 2 casi. In un paziente sono state trattate tre sedi, in uno due sedi, uno ha ricevuto tre trattamenti successivi sulla stessa sede, i restanti hanno ricevuto un'irradiazione di una sola sede. Le dosi in cute erano comprese tra i 350 R (nel caso della mastite infantile) e 2000 R, con frazionamenti di 80-100 R/die per 5 giorni/settimana.

Le energie impiegate erano comprese tra 150 e 250 kV (Tabella 1)

Risultati

Sono stati rilevati 10 casi di neoplasie maligne (6 in donne e 4 in uomini), comparse 4-35 anni dopo la roentgenterapia (media 20,3 anni, mediana 23 anni). Le neoplasie erano localizzate in 2 casi alla mammella, in 1 alla parotide, in 1 alla prostata, in 3 ai polmoni, in 1 al retto, in 1 alla vescica, in 1 alle meningi. L'irradiazione era stata eseguita nella stessa sede di insorgenza della neoplasia maligna nei due casi di tumore della mammella e nei casi di tumore della parotide, delle meningi, della prostata e della vescica.

Nei 3 pazienti con tumore del polmone era stata irradiata l'articolazione scapolo-omerale controlaterale in un caso e la colonna cervicale in un secondo caso; un terzo caso aveva ricevuto tre successive irradiazioni sull'osso mascellare.

Il paziente con tumore del retto aveva ricevuto irradiazione scapolo-omerale bilaterale 4 anni prima.

Tabella 1 - Casistica

Paziente	Sesso	Età	Lesione benigna trattata con roentgenerapia	Energia (kV)	Dose in cute (R)	Sede tumore maligno	Intervallo RT-diagnosi neoplasia maligna (anni)
ST	F	46	Periartrite scapolo-omerale sn	200	800	Polmone destro (SCLC)	9
ZM	M	25	Fistola anale	250	750	Prostata (ADCA)	26
LF	M	68	Periartrite scapolo-omerale bil	200	1000	Retto (ADCA)	4
CA	F	41	Papilledema (ipofisi)	180	2100	Meningiomi multipli	29
RC	M	61	Artrosi cervicale scapolo-omerale dx	180	750	Vescica	11
		67	Artrosi lombosacrale		1000		
CP	F	43	Piorrea (mascellare)		800	Polmone sn	23
		56		180	800		
		61		150	800		
CU	M	44	Artrosi cervicale	180	800	Polmone sn	10
DG	F	10	Mastite dx	160	350	Mammella dx	33
CR	F	24	Idrosadenite ascellare sn	180	800	Mammella sn	35
VL	F	32	Parotite sn	180	800	Parotide sn	23

Conclusioni

La massima parte dei dati epidemiologici in tema di tumori radio-indotti si riferisce alla mortalità dovuta a questo tipo di neoplasie in rapporto alla mortalità da tumori spontanei o da altre cause. I dati d'incidenza sono relativamente rari, ma nel caso dei tumori l'incidenza è di solito più alta della mortalità: la differenza dipende soprattutto dalla qualità dell'assistenza medica nei singoli paesi. Altre importanti fonti di dati, come i pazienti con spondilite anchilosante trattati con raggi X nel Regno Unito e in grado minore lo studio internazionale sul carcinoma della cervice uterina, sono in buon accordo con i dati giapponesi, pur tenendo conto delle molte differenze tra i campioni esposti¹.

L'incidenza di tumori maligni radio-indotti varia con l'età all'esposizione e con l'età raggiunta a seconda del tipo di tumore considerato: in generale, le persone più giovani risultano più suscettibili. Ad esempio, nel caso della mammella femminile, la suscettibilità è massima nella donna molto giovane, poi decresce lungo tutta la vita e virtualmente scompare per esposizione dopo la menopausa. La suscettibilità al carcinoma della tiroide ha un andamento analogo, e l'incidenza su tutta la vita è due-tre volte più elevata negli individui esposti da bambini. Un andamento simile si desume anche dalle stime di probabilità relativa di morte per tutti i tumori eccetto la leucemia.

I tumori radio-indotti, come il carcinoma della mammella nella donna, tendono a manifestarsi abbastanza tardi nel corso della vita, quando compaiono anche i tumori da altre cause e ciò indipendentemente dall'età all'esposizione. Questo suggerisce che la radiazione possa iniziare il processo di cancerogenesi in giovane età, ma che l'intero processo richieda in tempi successivi altre fasi, alcune delle quali sotto controllo ormonale.

I fattori di rischio desunti dall'osservazione dei sopravvissuti giapponesi ai bombardamenti atomici ed anche delle popolazioni irradiate per scopi terapeutici si riferiscono a dosi elevate ed esposizioni ad alta intensità. Una delle incertezze maggiori nella stima della probabilità d'induzione di tumori a basse dosi consiste nella necessità di estrapolare informazioni alle basse dosi e spesso alle intensità di dosi basse (dell'ordine di pochi mGy per anno). Esistono in letteratura numerosi studi sull'esposizione a basse dosi:

a) studi su persone esposte a sorgenti nucleari come le ricadute radioattive, o persone che hanno assistito a prove di ordi-

gni nucleari o vivono intorno ai reattori, ex militari degli Stati Uniti o del Regno Unito esposti durante prove di ordigni bellici e successivamente esaminati per l'incidenza di tumori; focolai di leucemia registrati intorno a siti nucleari nel Regno Unito;

- b) studi di persone professionalmente esposte: essi comprendono i lavoratori di Hanford, lavoratori dei porti, lavoratori dell'UKAEA e dell'Atomic Weapons Establishment del Regno Unito; un recente studio è stato condotto su lavoratori dell'Unione Sovietica esposti a dosi relativamente elevate;
- c) esposizione durante la vita fetale dovuta ad esami diagnostici con raggi X della madre;
- d) popolazioni irradiate per scopi medici come trattamento della *tinea capitis*, nel corso del quale sono stati irradiati anche altri organi quali la tiroide o la mammella;
- e) studi in zone di alto fondo naturale (in India, in Brasile, a Denver e in Cina)².

La dose media di radiazione di origine umana è la stessa di quella derivante dal fondo naturale, circa 100 mrem per anno. La gran parte di questa dose origina dall'impiego delle radiazioni per scopi medici; durante il trattamento radioterapico per malattia benigna o maligna larghe parti del corpo possono essere esposte a migliaia di rad, ma un numero relativamente piccolo di persone si trova in questa situazione³.

I tipi di neoplasia che vengono riportati dai vari studi e per i quali sono stati elaborati degli algoritmi per il calcolo della probabilità causale sono quelli a carico di midollo osseo (leucemia), ossa e articolazioni, ghiandole salivari, esofago, stomaco, colon, fegato, pancreas, polmone, mammella femminile, rene, vescica e tiroide. Sebbene sia generalmente accettato che le radiazioni ionizzanti possono aumentare il rischio di comparsa di ogni tipo di cancro, vi sono molti siti per i quali non vi è una definitiva evidenza di un effetto causale delle radiazioni. Per esempio il BEIR III riporta una lista di tessuti nei quali non sono stati osservati fino al 1980 tumori radio-indotti: prostata, utero, testicoli, mesentere, mesotelio, leucemia linfatica cronica. Siti o tessuti nei quali il rischio è incerto sono laringe, seni paranasali, paratiroidi, ovaio e tessuti connettivi. Rimane incerto il rapporto con i linfomi maligni, il mieloma multiplo e i tumori del cervello, sebbene sui tumori radioindotti in questi tessuti vi siano numerosi reports⁴.

Su 250 pazienti trattati dal 1960 al 1965 con radiazioni ionizzanti per patologie benigne, 10 pazienti sono tornati nello stesso centro per una patologia maligna.

Si tratta di reperti osservati secondo una modalità passiva, in quanto non è stato effettuato sinora uno studio di ricerca attiva sullo stesso gruppo di pazienti e non si può pertanto escludere che altre neoplasie maligne siano insorte e non siano giunte all'osservazione dello stesso centro. E' abbastanza singolare, infatti, che non sia stato rilevato nessun caso di neoplasia tiroidea, un tessuto noto per la sua radiosensibilità. Sono consistenti con i dati epidemiologici, invece, i due casi di neoplasia della mammella comparsi in due donne sottoposte rispettivamente a roentgenterapia sulla stessa sede all'età di 10 e 24 anni ed il caso di neoplasia della parotide sinistra insorto 22 anni dopo un'irradiazione per parotite all'età di 32 anni. Più difficile, per quanto non escludibile, il rapporto tra le 3 neoplasie del polmone e l'irradiazione per periartrite scapolo-omerale, artrosi cervicale e piorrea del mascellare. In ogni caso si deve considerare che in queste situazioni la radiazione efficace è quella diffusa, essendo prevalente nella sede di irradiazione l'effetto citocida. Tuttavia quasi tutte le dosi erogate sono inferiori ai 14-16 Gy, livello al di sopra del quale tale effetto è considerato prevalente. Appare improbabile la correlazione nel caso di neoplasia rettale occorsa in un paziente sottoposto 4 anni prima a radioterapia per periartrite scapolo-omerale, mentre rappresentano una novità, anche se non assoluta^{5,6}, il caso di neoplasia prostatica in un paziente irradiato 26 anni prima in regione coccigea per fistola anale ed il caso di meningiomi multipli in una paziente trattata 29 anni prima con varie porte sull'encefalo per un papilledema ritenuto dall'oculista meritevole di un'irradiazione ipofisaria. Sebbene non sia disponibile una dosimetria accurata dei trattamenti eseguiti che indichi il range di dose assorbita dall'organo sede di insorgenza della neoplasia, nel gruppo esaminato le radiazioni ionizzanti possono aver agito con un duplice mec-

canismo: quello tipico degli studi epidemiologici con dosi di radiazioni relativamente elevate nei casi in cui la neoplasia è insorta nelle sedi direttamente irradiate, e quello tipico delle basse dosi nei casi in cui la neoplasia è insorta lontano dalla sede irradiata.

E' di tutta evidenza che molte delle indicazioni che negli anni considerati giustificavano tali trattamenti radianti sono oggi scomparse. La casistica qui riportata, proprio perchè composta da reperti occasionali, conferma l'importanza del rischio oncogeno radio-indotto nei casi di patologie benigne in cui la radioterapia conserva ancora oggi sicura indicazione. Una ricerca attiva di neoplasie maligne all'interno del gruppo irradiato per lesioni benigne potrebbe fornire elementi di riflessione più approfonditi di quelli messi a disposizione nel presente studio.

Bibliografia

1. Upton AC. Risk estimates for carcinogenic effects of radiation. *Annals of ICRP*, 1991.
2. Pubblicazione ICRP 60. Raccomandazioni 1990 della Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica. Roma: ENEA DISP, 1992, 149-50.
3. Report of the National Institute of Health. Ad hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1985.
4. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation: 1980. Washington, DC: National Academy Press, 1980.
5. Martini AJ, Hammond CJ, Dobbs HJ, *et al.* Spinal meningioma after treatment for Hodgkin disease. Case report. *J Neurosurg* 2001; 95 suppl.2: 232-5.
6. McGeoghegan D, Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Capelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955-95. *J Radiol Prot* 2001; 21: 221-50.

Iperplasia focale nodulare del fegato. Valutazioni istologiche ed istogenetiche *Focal nodular hyperplasia of the liver. Histological and histogenetical evaluations*

Marina Accardo

* Dipartimento Assistenziale di Morfopatologia, II Università, Napoli, Italia

Riassunto

Finalità. L'iperplasia focale nodulare (IFN) del fegato è una rara lesione benigna; essa è caratterizzata da lamine epatocitarie in attività proliferativa, le quali sono organizzate in noduli. Questa componente parenchimale è centrata da un'area di fibrosi ed è avvolta e seppimentata da tralci sclerotici. Tale formazione ha alcuni caratteri comuni con gli adenomi epatocellulari con i quali si pone diagnosi differenziale. Tenuto conto della complessità della lesione, l'Autore ha ritenuto opportuno la descrizione di un caso personale di IFN al fine di contribuire allo studio sulla patogenesi di tale lesione. **Materiale e metodi.** Prelievi multipli della massa in esame sono stati adeguatamente fissati in formalina al 10% e inclusi in histowax. Le sezioni ottenute, dello spessore di 5 µm, sono state colorate con metodi istologici ed istochimici. **Risultati.** L'aspetto microscopico della lesione risulta degno di attenzione per la presenza, in un'unica massa a struttura composita, sia di IFN di tipo classico, sia di varianti con peliosi ed aspetti adenomatosi. **Conclusioni.** I reperti istopatologici sopradescritti indicano l'esistenza di una lesione complessa, con presenza di strutture vasculo-mesenchimali aventi caratteri malformativi; in conseguenza e in sovrapposizione a tale alterazione compaiono processi iperplastico-proliferativi dei dotti biliari e delle lamine epatocitarie, ed aree adenomatose. Si può concludere affermando che il processo iniziale della lesione è verosimilmente di natura vasculo-malformativa. Eur. J. Oncol., 8 (2), 127-131, 2003

Parole chiave: iperplasia focale nodulare, fibrosi, lamine epatocitarie

Summary

Aim. Focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver is a rare benign lesion; it is characterized by liver cell plates with proliferative activity, which are organized in nodules. This parenchymal component has a central area of fibrosis and is surrounded and separated by fibrous septa. This formation has some common characters with the hepatocellular adenomas, with which must be differentiated. Taking into account the complexity of the lesion, the Author thought it suitable to describe a personal case of FNH, to give a contribution to the study of the pathogenesis of this lesion. **Material and methods.** Multiple samples from the surgical specimen were adequately fixed in 10% formalin and embedded in histowax. The sections obtained, 5 µm thick, were stained by histological and histochemical methods. **Results.** The microscopic aspect of the lesion is noteworthy for the presence, in a single mass with a composite structure, of both classical FNH, and variants with peliosis and adenomatous features. **Conclusions.** The above-described histopathological aspects show the presence of a complex lesion, with vasculo-mesenchymal structures with malformative characters; as a consequence and an overlap of this alteration there are some hyperplastic-proliferative processes of the bile ducts and hepatic plates, and adenomatous areas. In conclusion it is possible to assert that the nature of the primary lesion is vasculo-malformative. Eur. J. Oncol., 8 (2), 127-131, 2003

Key words: focal nodular hyperplasia, fibrosis, liver cell plates

Pervenuto/Received 4.11.2002 - Accettato/Accepted 27.2.2003

Indirizzo/Address: Dr. Marina Accardo Dipartimento Assistenziale di Morfopatologia, II Università, Via L. Armanni, 5 - 80138 Napoli, Italia
E-mail: marina.accardo@unina2.it

Introduzione

L'iperplasia focale nodulare del fegato (IFN) è una massa benigna definita dall' "International Working Party" come "Formazione composta da lamine epatocitarie con caratteri di benignità e per altri versi con caratteri di normalità". Tale formazione è solcata ed è sepimentata da robusti tralci fibrotici a partenza da un'area centrale fibroso-cicatrizziale, i quali inglobano vene, arterie e dotti biliari¹.

Il termine indicante tale lesione fu introdotto da Edmondson nel 1958²; esso fu coniato per differenziare tale processo proliferativo nodulare dagli adenomi con i quali ha comunque molti aspetti comuni e ai quali può essere commisto³.

Questa formazione è indovata nel contesto di un parenchima epatico sostanzialmente sano; quasi sempre ha una posizione sottocapsulare, è ben circoscritta, ha una forma sferoidale con diametro variabile da 4-5 mm a 20 cm; abitualmente è rappresentata da un solo nodulo, tuttavia è possibile che il loro numero sia doppio o plurimo; ha una superficie lobulata, rivela una consistenza parenchimatosa e mostra un colore rosso-cupo.

Al taglio, nella zona centrale, si trova un'ampia area fibrotico-cicatrizziale, biancastra, infossata rispetto al parenchima circostante; dai margini della stessa si staccano tralci fibrotici di spessore variabile che, in modo raggiate e ramificato, penetrando nella massa, la suddividono in pseudolobuli di grandezza diversa⁴; le dimensioni di tale area fibrotico-cicatrizziale sono grosso modo proporzionate alla volumetria complessiva della neoformazione: pertanto l'area si riduce nei noduli di dimensioni ridotte ed è assente nei casi in cui il nodulo è molto piccolo.

L'aspetto delle superfici di sezione è quello di un parenchima epatico sepimentato da setti e suddiviso in pseudolobuli; tuttavia è possibile che tale reperto possa subire modificazioni strutturali per la coesistenza di focolai emorragici, di reperti angiomatici, di processi steatosici⁵.

L'IFN è frequentemente delimitata da una capsula, che può essere completa o incompleta; tuttavia anche nei casi in cui questa è poco evidente o assente, si rileva una netta demarcazione della neoformazione rispetto al parenchima circostante⁵.

Come è stato già ricordato, l'IFN è indovata in un parenchima epatico indenne da altre patologie: i casi associati a parenchima epatico con sindrome di Budd-Chiari, con epatite cronica in evoluzione cirrotica o con ipertensione portale sono da considerarsi quali IFN-like; tuttavia in letteratura sono riportati casi di IFN associati a diverse patologie, come emocromatosi⁶, agenesia portale⁷, cisti di echinococco⁸, emangiomi a noduli multipli⁹, colangite sclerosante¹⁰.

Questa formazione non è statica nel tempo, ma si accresce sia per l'aumento volumetrico dei singoli noduli, sia per la comparsa di nuovi noduli; tale accrescimento si accompagna a rimaneggiamenti, ad allargamenti e a neoformazione di vasi arteriosi e venosi¹.

Secondo Nguyen *et al*³ la IFN del fegato può presentarsi secondo i seguenti istotipi:

- 1) forma classica;
- 2) forma teleangectasica;
- 3) forma mista iperplastico-adenomatosa;
- 4) forma con atipie nucleari;
- 5) forma caratterizzata da focolai multipli.

Tali istotipi sono riconoscibili sulla base di alcuni caratteri istologici e citologici.

Forma classica

Questa forma è quella di riscontro più frequente ed è rappresentata da parenchima epatico suddiviso in pseudolobuli da tralci fibrotici anulari; tale parenchima è costituito da lamine epatocitarie di spessore variabile a seconda del numero di strati epatocitari; le lamine mono-bistratificate sono costeggiate da sinusoidi normostrutturati, quelle pluristratificate da sinusoidi capillarizzati.

Gli epatociti sono abitualmente normoconformati, tuttavia possono essere sede di processi regressivi di tipo idropico o steatosico, o ancora punti di necrosi focale; nell'ambito della popolazione epatocitaria è possibile repertare anche epatociti binucleati.

I setti fibrotici sono costituiti da fasci di fibre collagene neofornate da fibroblasti, nonché da focolai flogistici linfo-monocitari; nel contesto dei setti di maggiore spessore sono indovati vasi venosi di taglia diversa, arteriole e cespugli di dotti biliari in proliferazione.

Forma teleangectasica

È una formazione nodulare di colore rosso più scuro rispetto agli altri istotipi; al taglio si rileva l'assenza dell'area fibrotico-cicatrizziale, ha una consistenza molliccia e la sua compattezza è zonalmente ridotta da frequenti processi di necrosi epatocitaria e da spandimenti emorragici. Il reperto microscopico più caratterizzante è rappresentato dalla presenza di una fitta rete sinusoidale e venulare con un lume ectasico, di aspetto lacunare, ripieno di eritrociti; essa costeggia e comprime lamine epatocitarie monostratificate, le quali sono diventate sottili per ipotrofia, le pareti di tali sinusoidi sono capillarizzate e spesso avvolte da sottili fibrille, ed il lume è spesso occupato anche da voluminose cellule di Kupffer. Gli epatociti, ipotrofici per compressione, hanno citoplasma vacuolizzato per steatosi o sono in lisi.

Forma mista, iperplastico-adenomatosa

Secondo Nguyen *et al*³ questo istotipo è di difficile identificazione, e può essere erroneamente diagnosticato come adenoma.

Esso è privo dell'area fibrotico-cicatrizziale centrale e manca dei setti fibrotici che sepimentano la massa in pseudo-lobuli.

Al microscopio si rileva un pleiomorfismo architetonico per la presenza di aree iperplastiche di grado variabile commiste a zone simil-adenomatose, con presenza di pluristratificazioni compatte di epatociti. Questi grossi aggregati epatocitari sono irregolarmente sepimentati da brevi setti fibrosi di spessore variabile; quelli di maggiore spessore raccolgono vasi di piccolo e medio calibro e piccoli cespugli di dotti biliari.

Forma con atipie nucleari

Questo istotipo ha un'architettura d'insieme corrispondente alla forma classica; si differenzia per la presenza di epatociti voluminosi centrati da nuclei displastici o atipici; nel contesto di tale popolazione cellulare sono rintracciabili anche epatociti binucleati o multinucleati. Il citoplasma degli epatociti è cospicuo, è eosinofilo ed ha un aspetto uniforme e compatto; in alcuni epatociti il citoplasma è sede di corpi ialini simili ai corpi di Mallory.

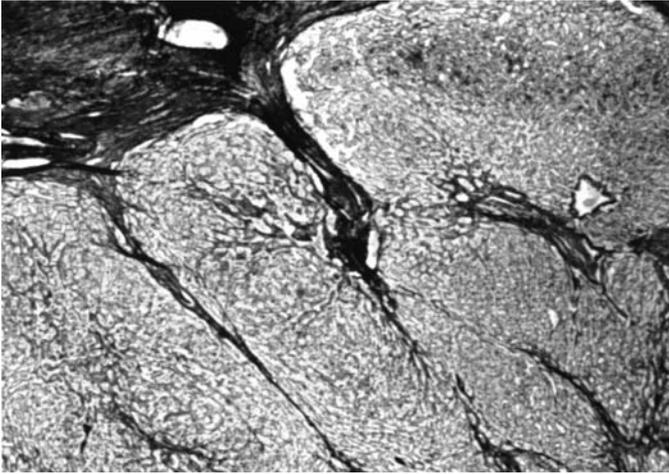


Fig. 1 - Area cicatriziale centrale da cui si dipartono setti fibrotici che seppimentano il parenchima epatico. Gomori, 100x.

Questi elementi in attività proliferativa si attestano preferenzialmente alla periferia dei singoli noduli e spesso a ridosso dei setti fibrotici nei quali si annidano vasi e si raccolgono focolai flogistici linfo-monocitari.

Sindrome da IFN multipla

Nguyen *et al*³ riportano casi di pazienti con 2-5 noduli di IFN, aventi caratteri macroscopici e microscopici tra loro differenti; in questi casi il parenchima epatico può essere sede anche di veri adenomi. Un aspetto strutturale è stato di recente sottolineato ed è stato riscontrato in tutti gli istotipi: esso è costituito dalla presenza, nei setti di maggiore spessore, di numerosi vasi dilatati e congesti^{11, 12}.

L'Autore ha ritenuto opportuno presentare questo caso sia per la rarità del reperto, sia per offrire un contributo allo studio della patogenesi di questa lesione, sia ancora per tratteggiare aspetti differenziali e caratteri comuni tra IFN e adenomi a cellule epatiche.

Caso clinico

Reperto macroscopico

La massa in esame, dopo l'asportazione chirurgica, ha forma sferoidale con un diametro di 8 cm.

Essa è in buona parte avvolta dalla capsula glissoniana, ha un colore rosso-cupo, mostra superfici lisce e al tatto rivela una consistenza parenchimatosa.

Al taglio, si evidenzia centralmente la presenza di un'ampia formazione fibrotico-cicatriziale, la quale appare infossata rispetto al parenchima circostante; essa è dura, ha un colore grigio-chiaro; dalle estremità di tale formazione si dipartono a raggiera robusti setti fibrotici che, ramificandosi in setti sempre più sottili, seppimentano in modo irregolare il parenchima in pseudo-lobuli. Questi setti decorrono infossati rispetto alla quota parenchimale che mostra uno sfumato disegno pseudo-lobulare.

Metodiche

Sono stati effettuati numerosi prelievi a livello dell'area centrale fibrotico-cicatriziale, a livello dei setti fibrosi di maggiore spessore, e a livello di

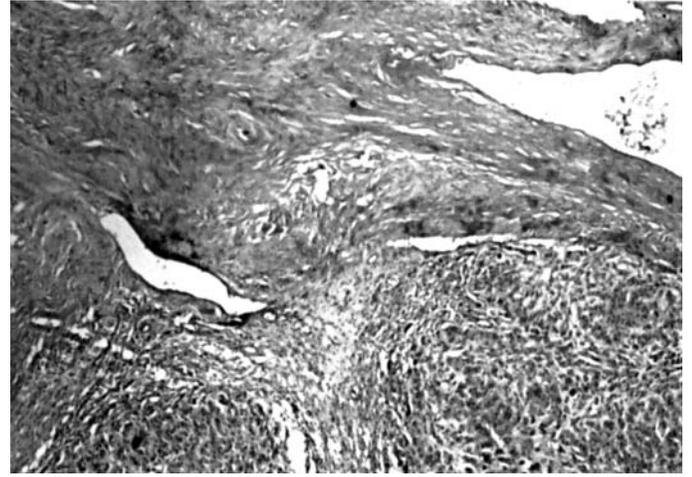


Fig. 2 - Nel contesto dei tralci fibrotici si osservano vasi di vario calibro. Sottili setti fibrotici seppimentano in noduli il parenchima epatico. Mallory, 200x.

pseudo-lobuli di grandezza diversa. Dopo opportuna fissazione in formalina tamponata al 10% ed inclusione in histowax, sono state allestite sezioni dello spessore di 5 µm.

Le sezioni sono state colorate con ematossilina-eosina, E. van Gieson, tricromica di Mallory, Alcian-blu, PAS Ignesiti per le fibre muscolari, impregnazione argentea sec. Gömori, orceina per le fibre elastiche.

Reperto microscopico

Il quadro istopatologico appare molto complesso e con variazioni architettoniche da zona a zona; per semplificare la descrizione si ritiene opportuno considerare separatamente le diverse componenti.

1) Formazione fibrotico-cicatriziale, situata al centro della massa

Questa struttura è costituita da un denso feltro di fibre collagene tra loro ammassate e variamente intrecciate, con presenza negli interstizi di una cospicua popolazione di fibroblasti maturi. Si rileva che dalle estremità di questa placca cicatriziale si dipartono setti fibrotici che ramificandosi si assottigliano ed arcuandosi demarcano aree pseudolobulari di parenchima epatico (fig. 1). Nel contesto della placca cicatriziale centrale e dei setti fibrotici di maggiore spessore si annidano vasi arteriosi e venosi di vario calibro (fig. 2); in particolare si rileva che le arterie hanno pareti ispessite con un lume eccentrico e ridotto per un processo di fibrosi, con foci di calcificazione dell'intima e della media.

Nelle adiacenze dei suddetti vasi si repertano piccoli aggregati di dotti e duttuli biliari di taglia diversa (fig. 3).

2) Componente epatocitaria

Gli epatociti sono disposti in lamine; in alcune zone tali strutture sono mono-bistratificate, mentre in altre le lamine sono ispessite per pluristratificazioni conseguenti a processi rigenerativi tipici. Sono repertabili, in diversi campi microscopici, lamine epatocitarie pluristratificate e a struttura compatta, non intercalate da sinusoidi. Gli epatociti sono cuboidali o rotondeggianti, sono di media taglia e spesso hanno citoplasma idropico o steatosico a piccole gocce (fig. 4).

3) Quota di dotti e duttuli biliari

Gruppi coesi di dotti biliari in rigenerazione si ritrovano a livello dell'area fibrotica e a livello dei setti più spessi.

Piccoli aggregati di piccoli duttuli si ritrovano tra le lamine epatocitarie, preferenzialmente a livello dell'interfaccia tra parenchima epatico e setti fibrotici.

Queste strutture biliari sono ben conformate, hanno lume privo di contenuto e sono rivestite da epitelio cubico sporgenti nel lume. A livello delle aree occupate da lamine epatocitarie pluristratificate si repertano canalicoli biliari ampi e delimitati da tre-quattro epatociti, con conseguenti immagini "a rosetta".

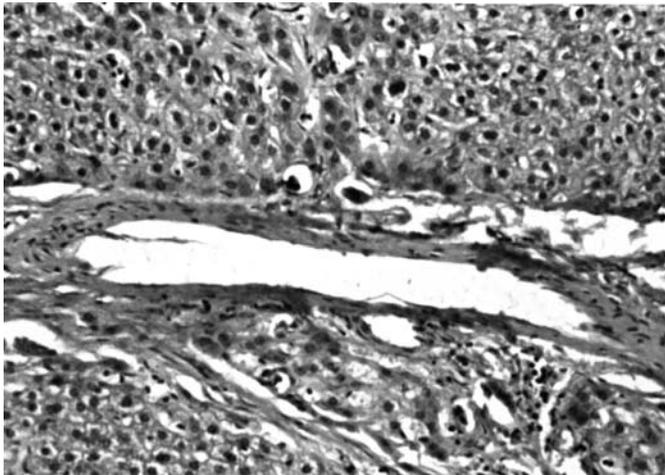


Fig. 3 - Vaso di grosso calibro nel contesto di un setto. A ridosso dello stesso, si osservano numerosi duttuli biliari. Mallory, 400x.

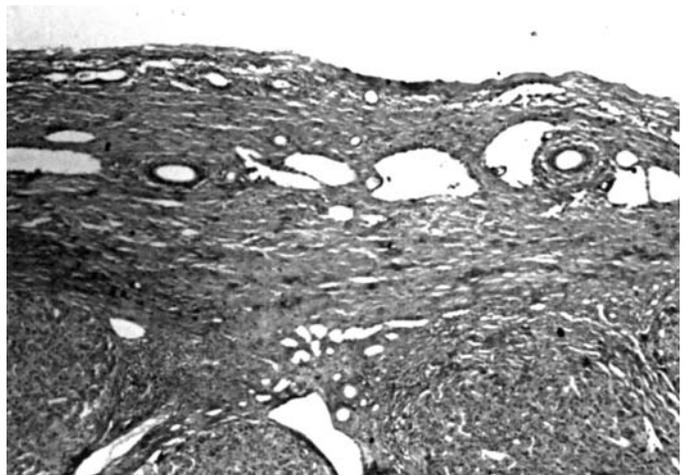


Fig. 5 - La capsula appare robusta ed è sede di numerosi vasi di vario calibro. Mallory, 200x.

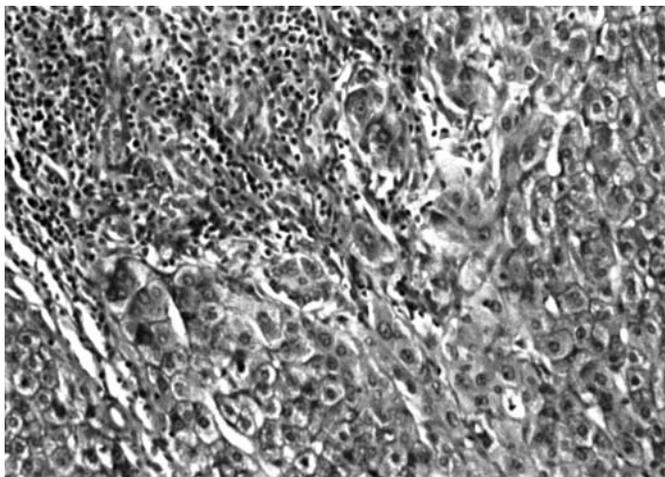


Fig. 4 - Lamine epatocitarie pluristratificate; in alcune zone gli epatociti sono circondati da elementi flogistici. PAS, 400x.

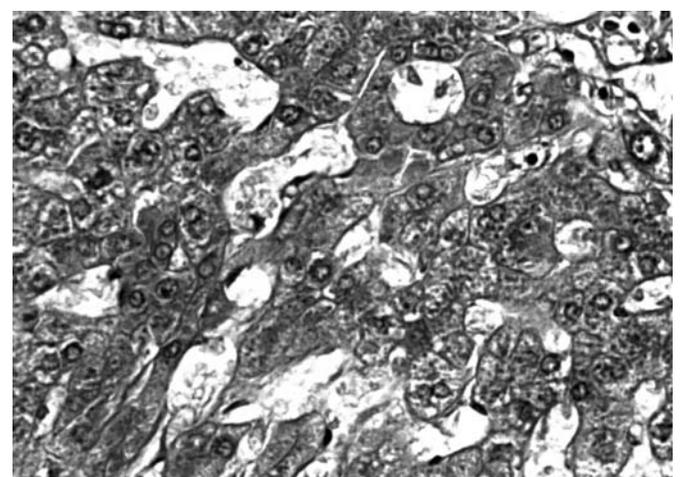


Fig. 6 - Rete sinusoidale ben sviluppata; i sinusoidi sono molto ampi. Ematossilina-Eosina, 630x.

4) Apparato vascolare

L'apparato vasculo-sinusoidale è ben sviluppato. Vene ed arterie di media e piccola taglia si ritrovano numerose a livello della zona fibrotico-cicatriziale e nel contesto dei setti di maggiore spessore (fig. 5).

Le vene hanno pareti molto sottili e sono fornite di lume molto ampio, spesso ricolmo di eritrociti.

Le arterie hanno pareti robuste e sono zonalmente ispessite per un processo di fibrosi dell'intima; anche la loro tonaca media appare aumentata di spessore per un processo anulare di iperelastosi con slaminamento di tali fibre.

Anche la rete sinusoidale è ben sviluppata ed è spazialmente distribuita spesso in modo disordinato; i sinusoidi sono numerosi e ampi nelle aree occupate da lamine mono-bistratificate (fig. 6), mentre sono ridotti di numero e capillarizzati nelle zone occupate da lamine epatocitarie pluristratificate.

Conclusioni

I caratteri macroscopici e microscopici della formazione in esame depongono per un processo di iperplasia nodulare fibrosa.

Concordano per tale orientamento diagnostico l'area fibrotica cicatriziale centrale, i setti da questa dipartenti, le pluristratificazioni delle lamine epatocitarie, il disordine della rete vascolare, nonché la presenza di cespugli di dotti biliari in attività proliferativa.

Questi caratteri morfologici codificati in letteratura permettono di riconoscere a questa lesione una propria autonomia nosografica e di differenziarla dagli adenomi epatocellulari¹³: questi ultimi, infatti, si riconoscono quali lesioni nodulari solitarie, ben capsulate ed indovate in un parenchima epatico nei limiti della norma.

Le differenze degli adenomi epatocellulari rispetto alle iperplasie nodulari emergono in modo netto a livello dei caratteri architettonici microscopici.

Infatti gli adenomi sono costituiti da lamine epatocitarie mono-bistratificate, sono forniti di una rete vascolare ben distribuita e spazialmente ben orientata e in particolare da ramificazioni sinusoidali ben strutturate. Sono invece assenti i setti fibrotici con aree cicatriziali, le proliferazioni dei dotti biliari, le pluristratificazioni

epatocitarie e, in particolare, i disordini su base malformativa dei vasi. Gli adenomi possono essere sede di aree necrotico-emorragiche, situate abitualmente nelle aree centrali, possono essere forniti di una rete sinusoidale con lume ectasico (peliosi) o ancora possono comprendere epatociti steatosici.

La patogenesi dell'iperplasia nodulare risulta tuttora oscura; secondo Kaji *et al*⁴, tale lesione è una proliferazione degli epatociti secondaria ad una malformazione vascolare.

Anche Kumagai *et al*¹⁴ hanno ribadito che lo stato di iperplasia epatocitaria è causato sostanzialmente da alterazioni del micro-circolo sinusoidale.

Già in precedenza Kondo *et al*¹ avevano documentato l'esistenza, nelle iperplasie nodulari, di alterazioni strutturali congenite dei vasi, rappresentate da iperplasia della tonaca muscolare e da aspetto nastriforme del lume dei vasi^{15, 16}.

Tali anomalie vascolari possono essere limitate alle lesioni nodulari, oppure essere diffuse ad aree extra-nodulari o essere distribuite in modo sistemico ad altri organi¹⁷⁻¹⁹.

Anche Fukukura *et al*²⁰ hanno documentato la presenza di arteriole e sinusoidi anomali, a ridosso dei setti fibrotici, nei casi di iperplasia nodulare.

Kaji *et al*⁴, nel loro caso di iperplasia nodulare progressiva, rilevarono un crescente slargamento delle arteriole inglobate nella formazione; tali Autori hanno ipotizzato una relazione patogenetica tra tale slargamento vascolare e la crescita dell'iperplasia nodulare. Recentemente, Closset *et al*⁵ hanno sostenuto che l'iperplasia nodulare è un tumore benigno, simile all'adenoma epatocellulare, con un'architettura più complessa di quest'ultimo.

Questa interpretazione si avvicina a quella già citata, elaborata da Nguyen *et al*³, secondo la quale esistono diversi istotipi di IFN; tra quelli elencati da questo Autore si ritrova anche una forma mista caratterizzata da aspetti fibrotico-iperplastici commisti ad altri di tipo adenomatoso.

Molto verosimilmente, accanto a quelle descritte da Nguyen *et al*³, esistono altre varianti istomorfologiche, con la probabilità di altre diverse commistioni di iperplasia nodulare e adenoma.

Il caso qui presentato risulta essere infrequente e degno di interesse, presentando, in un'unica formazione composita, sia caratteri della forma classica, sia aree con peliosi, sia ancora aree adenomatose.

Bibliografia

1. Kondo F, Nagao T, Sato T, *et al*. Etiological analysis of focal nodular hyperplasia of the liver, with emphasis on similar abnormal vasculatures to nodular regenerative hyperplasia and idiopathic portal hypertension. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 487-95.
2. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces Institute of Pathology 1958; 193-5.
3. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, *et al*. Focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(12): 1441-54.
4. Kaji K, Kaneko S, Matsushita E, *et al*. A case of progressive multiple focal nodular hyperplasia with alteration of imaging studies. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (12): 2568-72.
5. Closset J, Veys I, Peny MO, *et al*. Retrospective analysis of 29 patients surgically treated for hepatocellular adenoma or focal nodular hyperplasia. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1382-4.
6. Hohler T, Lohse AW, Schirmacher P. Progressive focal nodular hyperplasia of the liver in a patient with genetic hemochromatosis growth promotion by iron overload? *Dig Dis Sci* 2000; 45(3): 587-90.
7. Altavilla G, Guariso G. Focal nodular hyperplasia of the liver associated with portal vein agenesis: a morphological and immunohistochemical study of one case and review of the literature. *Adv Clin Pathol* 1999; 3: 139-45.
8. Komisarof JA, Olthoff K, Siegelman ES, *et al*. Focal nodular hyperplasia contiguous with an echinococcal cyst. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 1078-81.
9. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, *et al*. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20(2): 379-97.
10. Gow PJ, Chapman RW. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver* 2000; 20(2): 97-103.
11. Dominguez-Gadea L, Fernandez-Salazar L, Garcia-Gravalo R, *et al*. Solid liver mass. Studies with nuclear medicine. *An Med Interna* 2000; 17(4): 201-3.
12. Marti-Bonnati L, Casillas C, Dosda R. Enhancement characteristics of hepatic focal nodular hyperplasia and its scar by dynamic magnetic resonance imaging. *Magma* 2000; 10(3): 200-4.
13. Colle I, de Beeck BO, Hoorens A, *et al*. Multiple focal nodular hyperplasia. *J Gastroenterol* 1998; 33(6): 904-8.
14. Kumagai H, Masuda T, Oikawa H, *et al*. Focal nodular hyperplasia of the liver: direct evidence of circulatory disturbances. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(11): 1229-31.
15. Shedlofsky S, Koehler RE, De Schryver-Kecsckementi K, *et al*. Non-cirrhotic nodular transformation of the liver with portal hypertension: clinical, angiographic and pathological correlation. *Gastroenterology* 1980; 79: 938-43.
16. Jaffe R, Yunis EJ. Congenital Budd-Chiari syndrome. *Pediatr Pathol* 1983; 1: 187-92.
17. Ruebner BH, Montgomery CK. Pathology of the liver and biliary tract. New York: John Wiley and Sons, 1982.
18. Sugiura N, Matsutani S, Ohto M, *et al*. Extrahepatic portal vein obstruction in adults detected by ultrasound with frequent lack of portal hypertension signs. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 161-7.
19. Sadowski DC, Lee SS, Wanless IR, *et al*. Progressive type of focal nodular hyperplasia characterized by multiple tumors and recurrence. *Hepatology* 1995; 21: 970-5.
20. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, *et al*. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol* 1998; 29 (3): 470-5.

Lipoma pleurico. Descrizione di due casi

Pleural lipoma. Report of two cases

Gabriella Serio*, Anna Scattonone*, Antonio Pennella**, Carmela Giardina*, Tiziana Valente* e Michele Loizzi***

* Dipartimento di Anatomia Patologica e di Genetica (DAPEG), Università degli Studi di Bari, Bari, Italia

** Servizio Universitario di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti, Foggia, Italia

*** Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia delle Tecnologie Innovative, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia

Riassunto

I lipomi intratoracici sono tumori relativamente rari, spesso asintomatici e osservati incidentalmente. Tra questi, i lipomi a sede pleurica sono i più rari, originano per lo più dalla pleura parietale e più frequentemente hanno localizzazione monolaterale. Descriviamo un caso di lipoma pleurico bilaterale in un paziente beta-talassemico e un caso tipico a sede monolaterale. La neoplasia in entrambi i casi interessava la pleura parietale. Eur. J. Oncol., 8 (2), 133-135, 2003

Parole chiave: lipoma, pleura

Introduzione

I lipomi, tumori comuni del tessuto sottocutaneo, raramente sono osservati in sede intratoracica. In tale regione, essi possono avere localizzazione mediastinica, cardiaca, endobronchiale, polmonare e pleurica e, istologicamente, non differiscono dai lipomi che originano in altri distretti¹⁻³.

I lipomi a sede pleurica sono i più rari e le prime osservazioni risalgono a McCorkle, Koerth e Donaldson⁴ che nel 1940 ne descrivevano 5 casi, e successivamente a Evander⁵, che nel 1948, rimarcando la presenza anatomica di tessuto adiposo in sede subpleurica parietale, ne descriveva altri tre casi diagnosticati con l'induzione di un pneumotorace artificiale. Dopo la descrizione di questi primi 8 casi, pochi altri nuovi casi sono stati segnalati⁶⁻¹¹; la

Summary

Intrathoracic lipomas are rare tumours, frequently asymptomatic and incidentally observed. Among them, pleural lipomas are the rarest, generally arise from the parietal pleura and most frequently are monolateral. We describe a case of bilateral pleural lipoma in a beta-thalassemic man, and a typical case with monolateral location. In both cases the tumour involved the parietal pleura. Eur. J. Oncol., 8 (2), 133-135, 2003

Key words: lipoma, pleura

maggior parte di essi era stata osservata incidentalmente a seguito di controlli radiologici di routine in pazienti per lo più asintomatici; solo alcuni pazienti presentavano tosse, dispnea, febbre o dolore toracico. In nessun caso era riportata la presenza di versamento endocavitario. Inoltre, la maggior parte dei tumori era a sede monolaterale; un solo caso descritto da Faurschou nel 1985, aveva avuto un'insorgenza bilaterale¹².

Presentiamo due casi di lipoma subpleurico parietale, uno dei quali bilaterale e occorso in un paziente sintomatico di 56 anni, affetto da beta-talassemia intermedia e in trattamento con chelanti del ferro sin dall'età pediatrica. Il secondo caso era stato riscontrato durante un controllo radiologico di routine in un paziente con sintomatologia pleuro-polmonare aspecifica.

Caso n. 1

Paziente di sesso maschile (M.N.) di 56 anni, affetto da beta-talassemia intermedia complicata da siderosi e associata ad epatopatia cronica HCV-correlata, sottoposto ad emotrasfusioni e a trattamento con chelanti del ferro sin dall'età pediatrica, sospeso per sua volontà da due anni circa. Splenectomizzato all'età di 53 anni per la patologia in anamnesi.

Pervenuto/Received 28.6.2002 - Accettato/Accepted 28.11.2002

Indirizzo/Address: Dr. Gabriella Serio, Dipartimento di Anatomia Patologica e di Genetica (DAPEG), Policlinico Universitario, Piazza G. Cesare, 70124 Bari, Italia - Tel. 0039/080/5478272 - Fax 0039/080/5478280
E-mail: g.serio@anatopat.uniba.it

Durante un controllo radiologico, effettuato presso una struttura ospedaliera della provincia di Bari, per la comparsa di malessere generale, facile affaticabilità e difficoltà respiratoria, venivano evidenziate due neoformazioni nodulari bilaterali della pleura che si proiettavano nei due campi polmonari. La Tomografia Computerizzata (TC) confermava la presenza di tali nodularità, sospette per neoplasia, in sede pleurica (fig. 1a, b). Linfadenopatie inferiori ad 1 cm erano presenti in sede mediastinica antero-superiore e in sede ascellare bilateralmente.

Trasferito presso l'U.O. di Chirurgia Toracica del Policlinico di Bari per ulteriori indagini, al ricovero il paziente si presentava pallido, con ittero sclerale e con esiti stabilizzati di cardiopatia ischemica. Inoltre, erano evidenti ulcere infette a livello degli arti, in sede malleolare bilaterale, e lesioni da trattamento su tutto il corpo.

All'esame obiettivo, oltre che epatomegalia, era presente una micropoliadenopatia inguinale e ascellare bilaterale e laterocervicale sinistra.

L'Rx torace mostrava modesto versamento bilaterale. Era inoltre evidente un'opacità a limiti sfumati a verosimile localizzazione pleurica, che si proiettava sul campo medio-polmonare sinistro, e che veniva interpretata di probabile natura neoplastica e in seconda istanza come possibile eritropoiesi extramidollare.

Il paziente veniva pertanto sottoposto ad intervento chirurgico in toracosopia video-assistita, con asportazione completa delle lesioni ed inserimento di drenaggio pleurico.

Il decorso post-operatorio è risultato regolare ed esente da complicanze.

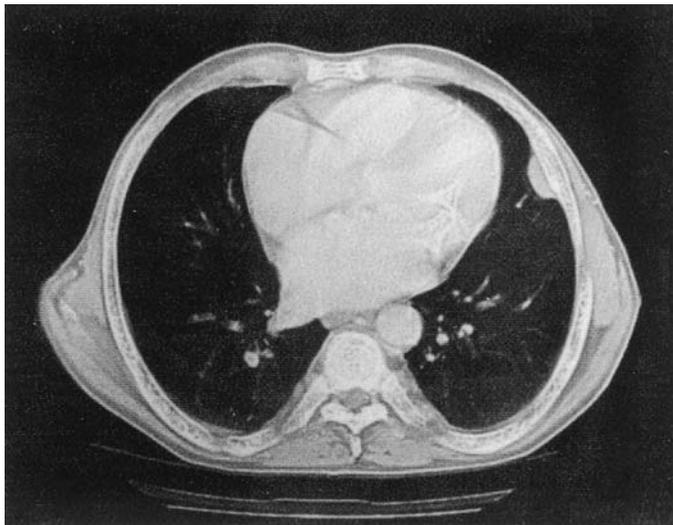
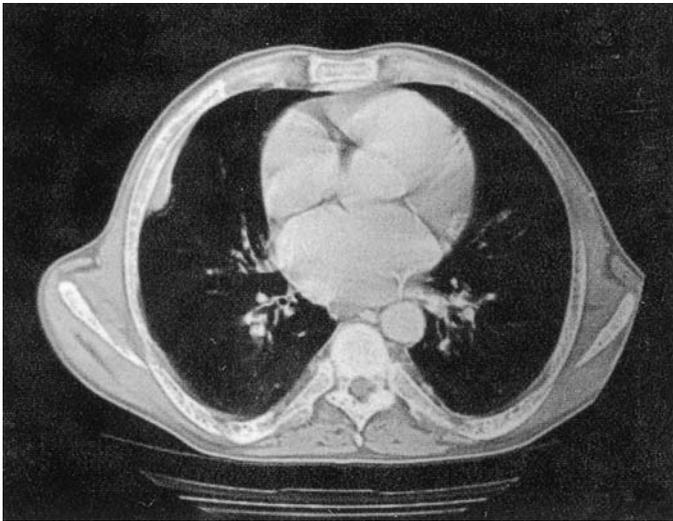


Fig. 1 - TC torace (caso n. 1). Presenza di addensamento parietale sinistro (a) e destro (b).

Caso n. 2

Paziente di sesso maschile (D.P.) di 65 anni, che per la presenza di febbre, tosse, malessere generale e toracoalgia persistente da più di due settimane veniva sottoposto ad esame radiologico di routine, che rivelava la presenza di una neoformazione ovoidale densa nella porzione latero-superiore della parete toracica sinistra. La successiva TC confermava la presenza in tale sede della neoformazione del diametro massimo di cm 1,5, di apparente origine pleurica, comprimente il polmone. Non erano evidenti alterazioni tomometriche del parenchima polmonare. Le principali diramazioni bronchiali erano regolarmente pervie e non erano evidenti tumefazioni linfonodali delle stazioni ascellari e ilo-mediastiniche.

Broncoscopia ed ecografia addominale erano nella norma.

Il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico in toracosopia video-assistita che, in sede latero-superiore, evidenziava una neoformazione della parete anteriore dell'emitorace sinistro. Tale neoformazione veniva asportata completamente ed inviata al laboratorio di Anatomia Patologica per l'esame istologico. Veniva inserito drenaggio pleurico, rimosso in terza giornata. Normale il decorso post-operatorio.

Reperti patologici

Macroscopicamente le neoplasie si presentavano come noduli ben demarcati, di colorito giallastro, delle dimensioni di cm 2,5x1,5 e cm 2x1 nel primo caso e di cm 1,5 x 1,2 nel secondo caso.

Per l'osservazione al microscopio ottico le neoplasie sono state fissate in formalina tamponata al 10% ed incluse in paraffina secondo tecnica tradizionale. Sezioni istologiche di 3-5 μ m sono state colorate con ematossilina-eosina.

Per lo studio immunohistochimico, sezioni rappresentative dei tumori sono state processate con tecnica Avidina-Biotina-Complex (ABC) sec. Hsu, Raine e Fauger¹³ dopo pretrattamento in pentola a pressione. E' stato utilizzato l'anticorpo monoclonale anticaretinina (DBA, rabbit anti-calretinin, diluizione 1:3000). Sono stati inoltre utilizzati adeguati controlli positivi e negativi.

Istologicamente, in entrambi i casi, le neoplasie risultavano costituite da una proliferazione di adipociti maturi (fig. 2) e solo marginalmente erano presenti rari macrofagi. Lo stroma era scarso con delicata trama vascolare. I tumori risultavano interamente rivestiti da cellule mesoteliali talora iperplastiche e positive alla reazione con l'anticorpo anti-calretinina (fig. 3). L'immunoreazione risultava negativa per questo specifico anticorpo negli adipociti.

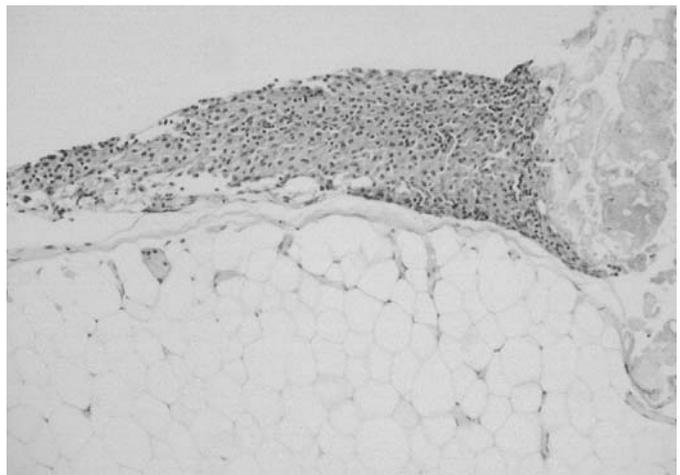


Fig. 2 - Lipoma della pleura parietale costituito da adipociti maturi. La pleura mostra aspetti di iperplasia del mesotelio. E.-E, 50x.

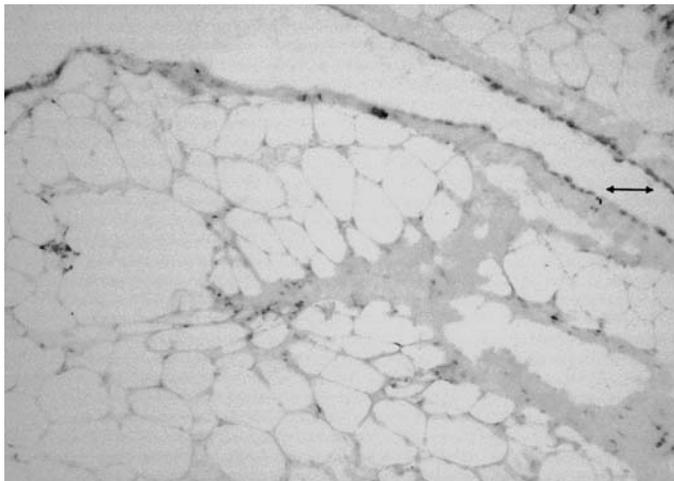


Fig. 3 - Positività immunoistochimica dell'anticorpo anti-calretinina nelle cellule mesoteliali di superficie. IIC, 50x.

Discussione

Nell'ambito delle neoplasie mesenchimali primitive del mediastino i lipomi rappresentano sicuramente la variante istologica meno frequente¹.

Keeley e Vana¹⁴ suddivisero i lipomi pleurici in intratoracici, se localizzati interamente all'interno del cavo toracico, e a clessidra, se caratterizzati da una componente intratoracica e da una extratoracica.

E' opinione comune che essi prendano origine dal connettivo sottomesoteliale del versante parietale e raramente dalla sottosierosa viscerale, dove il tumore è considerato di natura eterotopica in quanto tessuto adiposo in tale sede non è documentato¹¹.

La maggior parte dei lipomi intratoracici costituisce un reperto occasionale in corso di accertamenti radiologici di routine per lo più in pazienti asintomatici. Sintomi sono riferiti solo quando il tumore raggiunge grandi dimensioni ed esercita un'azione compressiva sulle strutture contigue. Alcuni Autori^{15, 16} sottolineano che la comparsa di sintomi come febbre, dolore, artralgie, ecc. indica un'origine pleurica della neoplasia ancor di più avvalorata dal dato morfologico, in quanto il tumore si presenta spesso come una massa munita di peduncolo.

Questi tumori rivestono importanza clinico-strumentale, in quanto caratterizzati da segni radiografici aspecifici e possono essere definiti dal punto di vista diagnostico solo dopo toracotomia esplorativa.

Oggi indagini radiologiche come la TC e la Risonanza Magnetica (RM) consentono di porre una diagnosi preoperatoria accurata¹⁷⁻¹⁹. Tuttavia deve essere sottolineato che in pazienti sintomatici le caratteristiche densitometriche del tumore possono essere fuorvianti a tal punto da suggerire la diagnosi clinica di una neoplasia maligna della pleura, imponendo l'esplorazione toracoscopica. Dei casi da noi riportati la forma bilaterale in paziente sintomatico è di particolare interesse, in quanto la bilateralità del tumore è stata riportata in letteratura solo in un caso, da Faurshou nel 1985¹² in una donna asintomatica di 56 anni.

Inoltre, la presenza di una sintomatologia pleuro-polmonare di

accompagnamento giustifica il sospetto clinico-strumentale di neoplasia maligna. Pertanto i lipomi sono tumori che devono necessariamente essere considerati nella diagnosi differenziale strumentale e morfologica dei tumori pleurici.

In accordo con i dati della letteratura, possiamo comunque ritenere tali neoplasie, sia a sede trasmurale che sottoparietale o sottoviscerale, un reperto per lo più occasionale. Pur disponendo di metodiche strumentali altamente sensibili, soprattutto in situazioni di bilateralità e/o di multifocalità sintomatiche, si impongono comunque l'esplorazione toracoscopica e l'asportazione completa dei tumori per una adeguata valutazione istologica, al fine di differenziarli da tumori aggressivi come i sarcomi o i mesotelio-mi con differenziazione lipomatosa.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano il Sig. M. D'Elia per la collaborazione tecnica.

Bibliografia

1. Politis J, Funahashi A, Gehlsen JA, *et al.* Intrathoracic lipomas. Report of three cases and review of literature with emphasis on endobronchial lipoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 550-6.
2. Hirata T, Reshad K, Itoi K, *et al.* Lipomas of the peripheral lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 385-7.
3. Enzinger FM, Weiss SW, Goldblum JR. *Soft tissue tumors*. Fourth Edition. St. Louis London Philadelphia Sydney Toronto: Mosby, 2001; 574-81.
4. McCorkle RG, Koerth CJ, Donaldson JM. Thoracic lipoma. *J Thorac Surg* 1940; 4: 568-82.
5. Evander LC. Pleural fat pads. Cause of thoracic shadows. *Am Rev Tuberc* 1948; 57: 495.
6. Pinton F, Brousse D, Lemarie E, *et al.* Pleural lipoma. *Rev Mal Respir* 1995; 12 (2): 169-72.
7. Takayama T, Hirai S, Ishihara T, *et al.* Pleural lipoma: report of a case. *Surg Today* 1994; 24 (2): 173-5.
8. Naccarato AG, Viacava P. Lipoma of the visceral pleura: a previously undescribed localization and review of the literature of pleural lipomas. *Pathologica* 1998; 90 (3): 298-301.
9. Charfi MR, Ben Mami N, Khouani H, *et al.* Sub-pleural lipoma: a propos of a case. *Rev Pneumol Clin* 1998; 54(4): 211-3.
10. Corbi P, Boufi M, Thierry G, *et al.* Giant pleural lipoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 (2): 249-50.
11. Fraire F, Volante M, Bussolati G. Visceral pleural lipoma: description of a autopsy case. *Pathologica* 2001; 93 (3): 213-5.
12. Faurshou P. Diagnostic thoracoscopy in pleuro-pulmonary infiltrates without pleural effusion. *Endoscopy* 1985; 17 (1): 21-5.
13. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29 (4): 577-80.
14. Keely JL, Vana AJ. Collective reviews: lipomas of mediastinum-1940 to 1955. *Int Abstr Surg* 1956; 103: 313.
15. Berne AS, Heitzman ER. The roentgenologic signs of peduncolated pleural tumors. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuclear Med* 1962; 87: 892.
16. Heuer GJ. The thoracic lipomas. *Ann Surg* 1933; 48: 801-19.
17. Epler GR, McLoud TC, Munn CS, *et al.* Pleural lipoma. Diagnosis by computed tomography. *Chest* 1986; 90 (2): 265-8.
18. Geis RJ, Russ PD, Adcock KA. Computed tomography of symptomatic infarcted thoracic lipoma. *J Comput Tomogr* 1988; 12 (1): 54-6.
19. McLoud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 261-72.

The European Journal of Oncology (Eur. J. Oncol.), Official Organ of the Italian Society of Tumours (SIT)/Prevention, Diagnosis and Therapy, is promoted by the **European Foundation of Oncology and Environmental Sciences "B. Ramazzini"** via Guerrazzi, 18 - 40125 Bologna, Italy
 telephone: for Italy 051/237286; for abroad 0039/051/237286
 fax: for Italy 051/2911679; for abroad 0039/051/2911679
 and published by:

Mattioli 1885 - Casa Editrice

via Coduro, 1/B - 43036 Fidenza (PR) - Italy
 telephone: for Italy 0524/84547; for abroad 0039/0524/84547
 fax: for Italy 0524/84751 - for abroad 0039/0524/84751

All editorial mail must be addressed to the:

Editorial Office of the European Journal of Oncology

Cancer Research Centre,

Castle of Bentivoglio, Via Saliceto 3, 40010 Bentivoglio (Bologna), Italy

telephone: for Italy 051/6640650-6640143; for abroad 0039/051/6640650-6640143

fax: for Italy 051/6640223; for abroad 0039/051/6640223

All administrative mail must be sent to the publisher (Mattioli 1885 - Casa Editrice)
 The European Journal of Oncology is sent free of charge to all paid-up members of the SIT.

The journal is a quarterly publication

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. Ifosfamide, 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:

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

Tabella. 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.