

## Costo-efficacia dello screening del carcinoma della cervice uterina basato sull'età

Indipendentemente dallo stato vaccinale riguardo al papillomavirus umano (HPV, *Human PapillomaVirus*), la strategia di screening del cancro della cervice uterina nelle giovani donne rivelatasi maggiormente costo-efficace è il test HPV-DNA solo in caso di risultati equivoci dell'esame citologico; nelle donne più anziane, invece, tale test deve essere impiegato primariamente.

È quanto riferiscono Jeremy D. Goldhaber-Fiebert e collaboratori, della Harvard University, che hanno valutato la costo-efficacia dello screening e della vaccinazione contro l'HPV in donne che vi si erano o meno sottoposte.

I ricercatori hanno trovato che, nelle donne non-vaccinate, la citologia, seguita da triage con test HPV-DNA ogni 3 anni a partire dall'età di 21 anni, con passaggio al test HPV seguito da triage citologico all'età di 30 anni, ha un costo di 70.000 US \$ per anno di vita pesato per la qualità di vita (QALY, *Quality-Adjusted Life Year*). La stessa strategia è ancora migliore nelle donne vaccinate prima dei 12 anni di età, cominciando a 25 anni e cambiando la modalità di screening a 35 anni, con un costo di 41.000 US per QALY con esami quinquennali, e di 188.000 US con esami triennali.

Gli autori concludono che "sia nelle donne vaccinate che in quelle non-vaccinate, lo screening in base all'età, con impiego del test HPV-DNA quale test di triage in caso di risultati equivoci nelle donne giovani e quale test primario in quelle più anziane, è da ritenersi più costo efficace delle raccomandazioni attuali.

(Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. *Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. J Natl Cancer Inst. 2008;100:308-20*).

## La mammografia può contribuire alla predizione del rischio di ictus

Secondo uno studio presentato alla International Stroke Conference dell'American Stroke Association, la mammografia può essere uno strumento che non solo identifica il cancro della mammella, ma predice anche il rischio di ictus in base alla presenza di calcifica-

zioni arteriose benigne.

Amy Loden e coll. dell'Ellis Fischel Cancer Center di Columbia, Missouri, hanno rivisto le mammografie di 793 donne, di età compresa tra 40 e 90 anni, che all'esame basale erano esenti da coronaropatie, diabete e vasculopatie periferiche.

I ricercatori hanno osservato che 86 (10,8%) di queste donne avevano calcificazioni arteriose benigne, e che la prevalenza della condizione aumentava in maniera significativa con l'età. Nel corso del follow-up, gli autori hanno trovato che essa era presente in 115 (56%) delle 204 donne che avevano avuto un accidente cerebrovascolare.

L'aumento con l'età delle calcificazioni arteriose benigne identificate allo screening mammografico, era significativamente maggiore nel gruppo delle pazienti con infarto cerebrale. La probabilità di avere un evento di questo tipo è significativamente maggiore, in ogni gruppo di età, quando sono presenti calcificazioni arteriose benigne, e ciò indica che lo screening mammografico può contribuire ad identificare le donne a rischio di avere un infarto cerebrale.

(Dale P, Loden A, Macie G, et al. *Vascular calcifications identified on screening mammography are associated with increased risk of stroke. Stroke. 2008;39:628*).

## Depressione e maternità

Poiché "le persone felici non hanno storia", le cattive notizie attirano l'attenzione più delle altre. È quanto ci viene ricordato dal Dottor Yonkers, che nell'*American Journal of Psychiatry* menziona le eventuali conseguenze dei trattamenti antidepressivi sui bambini delle donne che avevano seguito queste terapie durante la gravidanza o l'allattamento. La farmacovigilanza sarebbe dunque, per la medicina, ciò che i fuochi dell'attualità sono per le routine di ogni giorno? Allo stesso modo dei giornalisti che non parlano mai dei treni arrivati senza incidenti, ma soltanto di quelli che deragliano, secondo l'Autore di questo lavoro il corpo medico avrebbe la tendenza a privilegiare la conoscenza degli effetti indesiderati (come, ad esempio, il carattere teratogeno di una molecola), relegando al ruolo di utilità l'efficacia "banale" e "silenziosa" degli altri medicinali.

A monte della autorizzazione alla immissione in commercio di un farmaco, gli studi hanno certamente eliminato i prodotti suscettibili di indurre dei rischi maggiori: la difficoltà consiste dunque nell'identificare gli effetti collaterali più modesti, in occasione di una

esposizione prolungata a dosi cumulative. Il principio di precauzione deve logicamente prevalere: se una giovane mamma è trattata con antidepressivi, soprattutto quando allatta, l'Autore giudica preferibile ricoverare il piccolo bambino se lui stesso presenta, ad esempio, importanti difficoltà ad alimentarsi, una frattura nella curva del peso, delle turbe del sonno. Nonostante questa nozione non sia attestata da tutti gli studi, si ammette comunemente che la gravidanza diminuisce il rischio depressivo, mentre al contrario il postpartum lo aumenta; un fenomeno, questo, che trova il suo apogeo nella sindrome del "baby blues". Se confermato, questo contrasto sembra imputabile all'influenza dei contesti ormonali. Ma un interrogativo rimane senza risposta: questo ritorno morboso corrisponde semplicemente a una minore reticenza delle giovani madri a confessare le proprie preoccupazioni ansioso-depressive, a una accresciuta vigilanza dei clinici dopo la nascita di un bambino, o a un aumento reale della depressione?

*(Yonkers KA. The treatment of women suffering from depression who are either pregnant or breastfeeding. Am J Psychiatry. 2007;164:1457-9)*

---

## **Cancro del seno in gravidanza: la prognosi non è peggiore**

---

Le specificità del cancro della mammella (CM) durante la gravidanza sono una peggiore differenziazione istologica e un basso numero di recettori ormonali (HR, *Hormone Receptors*).

Sul piano terapeutico, se si ammette concordemente di non proporre trattamenti ormonali o irradiazione nel corso della gestazione, la chemioterapia (CT) può essere somministrata prima o dopo l'intervento. L'ideale è di iniziata dopo il parto, ma quando deve essere intrapresa rapidamente, e soprattutto in caso di positività per i recettori estrogenici, occorre cominciarla durante la gravidanza.

Se questa CT deve essere necessariamente iniziata nel primo trimestre di gravidanza, allora l'aborto è indispensabile, a causa dei rischi teratogeni. Negli altri due trimestri i rischi fetali sono minimi (a condizione di evitare il metotrexato e di proporre piuttosto il 5-fluorouracile, la ciclofosfamide e la doxorubicina). I taxani sono ancora in corso di valutazione.

Gli antiemetici, resi a volte necessari dagli effetti indesiderati di questa CT, e in particolare l'ondansetron, sembrano ben tollerati in gravidanza.

Per quanto riguarda il trastuzumab, riservato al CM metastatico con iperespressione di HER-2, la sua

somministrazione durante la gestazione è lecita solo se il beneficio potenziale per la madre è superiore al rischio corso dal feto (oligoidramnios).

Quanto al trattamento ormonale, il tamoxifene deve, per precauzione, essere autorizzato solo dopo il parto (malformazioni osservate nei roditori), e gli inibitori dell'aromatasi sono per principio riservati alle donne in postmenopausa. L'irradiazione può, il più delle volte, essere differita senza pericolo fino al postpartum.

La prognosi materna è ritenuta più grave in caso di gravidanza, ma questa idea acquisita è dimostrata priva di ogni fondamento dalle basi di dati retrospettive, dalle quali si evince che la sopravvivenza, dopo aggiustamento in funzione dello stato linfatico e ormonale, è la stessa sia o non sia la donna incinta. La prognosi fetale sembra anch'essa poco modificata; alla nascita, gli effetti secondari ematologici sono in genere rapidamente reversibili, mentre nell'infanzia e nell'adolescenza non si sono messe in evidenza complicanze tardive nei nati da madri trattate con CT in gravidanza, se non nel 5% di quelle trattate con antracicline e i cui figli sarebbero a maggior rischio di insufficienza cardiaca.

Per saperne di più occorrerebbe intraprendere degli studi prospettici, come quello avviato dal gruppo tedesco del cancro della mammella.

*(Aebi S, Loibl S. Breast cancer during pregnancy: medical Therapy and prognosis. Recent Results Cancer Res. 2008;178:45-54).*

---

## **Gravidanza e accessi di colite infiammatoria**

---

Obiettivo specifico di questo studio è stato quello di valutare il trattamento, e la relativa risposta, degli episodi colitici acuti che si verificano nelle gestanti, nonché gli effetti che gli interventi terapeutici hanno sull'esito della gravidanza.

Reddy e collaboratori, del Mount Sinai Medical Center di New York, hanno eseguito uno studio caso-controllo in cui i casi erano donne incinte ricoverate, tra il 1989 e il 2002, presso due centri medici per una ricaduta di malattie infiammatorie intestinali. Diciotto pazienti (11 coliti ulcerose, 6 malattie di Crohn, e 1 colite non determinata), dell'età media di 28,6 (range, 19-38) anni, sono state appaiate per età a 41 gestanti che avevano anch'esse una colopatia infiammatoria, ma non presentavano accessi acuti.

Le diciotto donne con episodi acuti in atto sono state ricoverate a un tempo medio della gravidanza di 15,9 (range, 8-35) settimane, per una durata media di 10,4 (range, 3-31) giorni. Tutte le pazienti sono state

trattate con idrocortisone endovena (EV) (dose media: 199 mg/die), e 7 di esse (39%) hanno iniziato o proseguito un trattamento immunosoppressore: ciclosporina EV (5 casi) o azatioprina/6-mercaptopurina (3 casi). Quindici pazienti (83%) hanno risposto al trattamento medico, mentre in tre si è resa necessaria una colectomia.

Tra le donne con episodi acuti in atto e le altre una differenza significativa era osservabile per quanto riguarda il termine della gravidanza (35,0 settimane *vs* 38,7 settimane, rispettivamente;  $P = 0,0001$ ) e il peso alla nascita (2.001 g *vs* 3.018 g, rispettivamente;  $P < 0,0001$ ).

Questo studio, di piccole dimensioni, indica che l'utilizzazione dei corticosteroidi e della ciclosporina EV è efficace per indurre delle remissioni in donne con episodi acuti di colopatia infiammatoria in corso di gravidanza, ma che questi trattamenti devono essere limitati alle *poussées* gravi e condotti da équipes specialistiche.

Il verificarsi di ricadute gravi durante la gestazione aumenta il rischio di prematurità e di basso peso alla nascita.

*(Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kombluth AA. Relapses of inflammatory bowel diseases during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. Am J Gastroenterol. 2008;103:1203-9).*

---

## **Il cancro della vulva colpisce donne sempre più giovani**

---

In Germania, dove l'incidenza del cancro della vulva era stimata, nel 2004, pari a 2,5 per 100.000 annipersona, ossia in circa 1.600 casi l'anno, alcuni Autori si sono proposti di precisare le tendenze evolutive di questa neoplasia, la sua incidenza e le sue caratteristiche in un arco temporale di 28 anni.

Gli Autori hanno passato in rassegna retrospettivamente le cartelle cliniche di tutte le donne trattate per cancro invasivo della vulva, dal 1980 al 2007, presso il Servizio di Ostetricia e Ginecologia dell'ospedale universitario Heinrich Heine di Düsseldorf, centro di riferimento di oncologia ginecologica. L'analisi è stata condotta su tre periodi: dal gennaio 1980 al febbraio 1989 (coorte 1), dal marzo 1989 all'aprile 1998 (coorte 2) e dal maggio 1998 al giugno 2007 (coorte 3) e ha preso in considerazione, in ciascuna delle tre popula-

zioni, diversi parametri (parità, utilizzazione di un contraccettivo orale o di trattamenti ormonali, lesioni vulvari, abitudine al fumo, etc.) e l'esistenza di una infezione da papillomavirus (HPV, *Human PapillomaVirus*).

In totale, nel corso dei 28 anni cui lo studio si riferisce sono state seguite per cancro invasivo della vulva, un totale di 224 pazienti. La prima coorte contava 53 casi, dell'età media di 65,6 (range, 31-91) anni, con 6 donne (11,3%) di 50 anni o meno. La seconda includeva 69 casi, dell'età media di 63,9 (range, 31-91) anni, di cui 17 (24,6%) di 50 anni o meno. La terza coorte comprendeva 102 pazienti, dell'età media di 57 (range, 18-93) anni, 42 delle quali (41,2%) avevano 50 anni o meno.

Il confronto dei dati della coorte 3, la più recente, con quelli della coorte 1, la più antica, mostra un aumento del 192% del numero di pazienti trattate per cancro vulvare primitivo, e una diminuzione significativa, di circa 9 anni, dell'età media di comparsa della neoplasia. La proporzione di pazienti di età  $\leq 50$  anni si è quadruplicata (11,3% *vs* 41,2%;  $P < 0,001$ ), e la paziente più giovane della terza coorte aveva 18 anni, mentre nella prima coorte l'età della più giovane era di 31 anni.

Modificazioni significative della sede del tumore sono state osservate nel corso dei 28 anni cui lo studio si riferisce: nella terza coorte, il 38,4% dei cancri vulvari avevano una localizzazione inter-clitoridouretrale, mentre la maggior parte dei tumori, nelle prime due coorti, erano situati a livello delle piccole labbra, quelli inter-clitoridouretrali rappresentando il 18,9% e il 20,2%, rispettivamente, nella 1<sup>a</sup> e nella 2<sup>a</sup> coorte).

La tipizzazione dell'HPV era disponibile per 36 pazienti. L'età media delle donne con tumori HPV+, di 45,8 anni, era significativamente più bassa di quella delle donne con tumori HPV- (62 anni), e quasi i due terzi delle pazienti di età  $< 50$  anni (11 su 17) avevano un tumore HPV+.

Questo studio monocentrico mostra come nel corso degli ultimi tre decenni si sia verificato un significativo aumento dell'incidenza del cancro invasivo della vulva nelle donne di età  $< 50$  anni, e pertanto gli Autori insistono sulla necessità della prevenzione mediante la vaccinazione anti-HPV.

*(Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. Gynecol Oncol. 2008;109:340-5).*