

## Il test per il cancro della mammella è incapace di evidenziare il sottotipo aggressivo

Come riferito nel numero del 7 gennaio scorso del *Journal of the National Cancer Institute*, un test diagnostico automatizzato, per evidenziare le cellule del cancro della mammella circolanti, approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA), è incapace di identificare un sottotipo particolarmente aggressivo di queste cellule.

Anieta M. Sieuwerts, PhD, dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam, e collaboratori hanno esaminato la capacità del test CellSearch per la ricerca di cellule neoplastiche circolanti - il solo test diagnostico autorizzato finora dalla FDA per identificare e quantificare tali cellule - di isolare cellule di 5 sottotipi di carcinoma della mammella umano, dopo aver mischiato da 50 a 150 cellule tumorali con 7,5 mL di sangue di un donatore sano. Il test isola le cellule tumorali utilizzando un anticorpo diretto contro le molecole epiteliali di adesione cellulare (EpCAM, *Epithelial Cell Adhesion Molecule*) espresse sulla superficie delle cellule.

Gli autori hanno trovato che 19 linee cellulari di cancro della mammella, quelle con HER2-positivo, erano in genere isolate dal test. Tuttavia, le cellule del sottotipo simile a cellule normali, che sono particolarmente aggressive e in cui non vi è espressione di EpCAM, non erano isolate o lo erano solo parzialmente. Queste cellule simili a cellule normali esprimono livelli elevati di marker caratteristici delle cellule epiteliali basali e di quelle adipose, e bassi di marker caratteristici delle cellule epiteliali luminali.

“In conclusione – notano gli autori – un test EpCAM-dipendente non può identificare cellule tumorali mammarie simili a cellule normali ... In futuro, l'identificazione di anticorpi che identificano specificamente le cellule neoplastiche simili a quelle normali (e che in genere hanno caratteristiche aggressive) e la loro inclusione nel test CellSearch potrà migliorare la sensibilità e la realizzabilità di quel test, senza perdita di specificità.”

(Sieuwerts AM, Kraan J, Bolt J, et al. *Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. J Natl Cancer Inst. 2009;101:61-6*).

## Differire il cesareo in elezione può prevenire eventi avversi

Secondo i dati di uno studio pubblicato nel numero del *New England Journal of Medicine* dello scorso 8 gennaio, gli eventi avversi che possono verificarsi dopo un parto cesareo (PC) in elezione alla 37<sup>a</sup> settimana di gestazione possono essere prevenibili se il parto viene rinviato alla 39<sup>a</sup> settimana.

Alan T.N. Tita, MD, PhD, della University of Alabama a Birmingham hanno condotto, tra il 1999 e il 2002, uno studio di coorte su 24.077 PC ripetuti a termine. Essi hanno valutato gli esiti dei PC in elezione eseguiti in donne che non avevano indicazioni per l'inizio del travaglio prima della 39<sup>a</sup> settimana.

Dei PC eseguiti, 13.258 erano in elezione, e di questi il 6,3%, il 29,5%, e il 49,1% sono stati praticati alla 37<sup>a</sup>, 38<sup>a</sup> e 39<sup>a</sup> settimana, rispettivamente. Rispetto a quelli a 39 settimane, i parti a 38 e 37 settimane avevano un rischio di 2,1 e 1,5 volte, rispettivamente, di eventi avversi tra cui complicazioni respiratorie, ipoglicemia, sepsi neonatale, e ricovero in unità di terapia intensiva neonatale. Gli autori stimano che il 48% e il 27% degli eventi avversi verificatisi dopo un parto espletato alla 37<sup>a</sup> e alla 38<sup>a</sup> settimana, rispettivamente, si sarebbero potuti evitare se il parto stesso fosse stato differito fino alla 39<sup>a</sup> settimana. Essi concludono pertanto che questi dati suffragano la raccomandazione di posporre il parto in elezione fino alla 39<sup>a</sup> settimana di gestazione. Dovrebbero essere utilizzati anche nel counseling.

(Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. *Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. N Engl J Med. 2009; 360: 111-20*).

## Parodontopatie e parto pretermine

I rapporti certi e quelli ipotizzabili tra parodontopatie e partopretermine sono stati focalizzati da Pierpaolo Cortellini, Past President Federazione Europea di Parodontologia, nel corso del XIV Congresso Mondiale di Parodontologia.

Il legame fra parodontite e parto pretermine è stato ipotizzato per la prima volta dall'americano Steven Offenbacher, uno dei maggiori ricercatori in questo campo. L'ipotesi ha suscitato un vivo interesse, in quanto il parto pretermine rappresenta una delle principali cause di mortalità e di morbilità infantile. I dati dell'OMS sulla mortalità infantile sono sconcertanti: nei paesi poco sviluppati (come in Africa e nel Sudest asiatico) si arriva infatti a superare i 100 morti ogni 1.000 nascite, contro valori inferiori ai 10 (7 per 1000) nei paesi industrializzati.

Il parto pretermine è responsabile del 13% di questi decessi negli Stati Uniti, ponendosi al secondo posto quale causa di mortalità infantile. È anche interessante osservare come la frequenza di parti pretermine in USA sia in crescita, avendo subito un aumento del 16% dal 1990 e addirittura del 30% rispetto a 30 anni fa.

Da un punto di vista eziologico, il parto pretermine rappresenta una patologia multifattoriale in cui, accanto a quelli genetici, si possono individuare fattori ambientali, come per esempio l'appartenenza a un basso ceto socioeconomico, lo stress, il fumo, l'uso di droghe, oltre che situazioni come la violenza domestica, tutti elementi che contribuiscono a spiegare la maggior diffusione del problema nei paesi poco sviluppati. C'è poi un indubbio rapporto di causalità fra le infezioni materne e le patologie placentari, fetali e uterine. Un aspetto di particolare interesse è quello relativo ai processi infiammatori del tratto genito urinario; questi possono verificarsi per trasmissione diretta, per esempio per una infezione vaginale ascendente (responsabili di oltre il 50% dei casi) o giungere per via indiretta da altri distretti del corpo. Ed è qui che entra in gioco la correlazione con le parodontiti: le infezioni intrauterine di origine ematica hanno come potenziale sorgente anche una bocca affetta da una parodontite. Sono due le ipotesi proposte. Una è che, partendo dal cavo orale, attraverso il torrente ematico, i germi possano colonizzare la cavità uterina, dove attivano una cascata infiammatoria a livello dell'unità fetoplacentare e scatenano il parto pretermine. Secondo un'ipotesi al-

ternativa l'infezione parodontale induce un incremento sistemico delle citochine proinfiammatorie (cosa per altro accertata); a loro volta queste provocano modificazioni importanti a livello placentare e del liquido amniotico, con conseguenze quali la perdita di peso del feto e contrazioni uterine.

Queste ipotesi sono state verificate nel corso di una serie di studi che hanno esaminato il problema sotto due aspetti: la correlazione fra patologie parodontali ed eventi negativi ostetrici e gli effetti che su questi eventi ha la terapia della patologia parodontale.

## Rischio di cancro dopo induzione dell'ovulazione

Un rischio più elevato di sviluppare vari tipi di cancro o di neoplasie ematologiche è stato osservato nelle donne sottoposte a stimolazione dell'ovulazione per almeno un anno prima del concepimento. Sono ancora poche, infatti, le certezze in questo campo. Ricercatori israeliani hanno condotto uno studio di popolazione a lungo termine, pubblicato nell'*American Journal of Epidemiology*, su una coorte di 15030 donne in età fertile arruolate nel *Jerusalem Perinatal Study*. 1215 donne hanno sviluppato cancro e 567 tra queste avevano ricevuto farmaci per indurre l'ovulazione. L'analisi multivariata ha indicato che l'incidenza di sviluppare qualsiasi tipo di cancro era aumentata del 36% (hazard ratio [HR] = 1.36; intervallo di confidenza [IC] 95%: 1.06-1.74) nelle donne sottoposte ad induzione farmacologica dell'ovulazione. Il rischio di cancro all'utero era triplicato nelle donne trattate con questi farmaci (HR = 3.39; 95% IC: 1.28-8.97), ma aumentava ulteriormente se si trattava di clomifene (HR = 4.56; IC 95%: 1.56-13.34). Nessuna associazione invece è stata evidenziata tra uso di questi farmaci e cancro ovarico (HR, aggiustato per età = 0.61, IC 95%: 0.08-4.42). L'induzione dell'ovulazione è stata associata ad un aumento del rischio di cancro alla mammella ai limiti della significatività (HR = 1.42; IC 95%: 0.99-2.05). Un aumentato rischio è stato osservato anche per il melanoma maligno (2.6 volte con clomifene) e il linfoma non-Hodgkin (2.5 volte). Gli autori però consigliano studi di follow-up che permettano di approfondire le conoscenze sui farmaci utilizzati in questo campo, ma anche quelle riguardo la possibile associazione tra ormoni e certi tipi di tumori, quali il melanoma e il linfoma non-Hodgkin.