

# Uno studio di popolazione sul carcinoma mammario multifocale/multicentrico: fattori di rischio associati e rischio di metastasi linfonodali

Fabio Falcini<sup>o</sup>, Alessandra Ravaoli<sup>o</sup>, Elisa Rinaldi<sup>o</sup>, Flavia Foca<sup>o</sup>, Silvia Mancini<sup>o</sup>, Rosa Vattiato<sup>o</sup>, Lauro Bucchi<sup>o</sup>, Carlo Naldoni\*, Alba Carola Finarelli\*

<sup>o</sup> Registro Tumori della Romagna, IRST, Meldola (FC)

\* Servizio Sanità Pubblica - Assessorato Politiche per la Salute - Regione Emilia-Romagna

## Obiettivi

In letteratura è noto che i tumori multifocali/multicentrici della mammella (MBC) abbiano un rischio di metastasi linfonodali (N+) più elevato, ma i determinanti di tale rischio non sono stati precisati in modo soddisfacente. Lo scopo del presente studio era quello di esplorare tali determinanti.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato basato su 25,724 casi registrati dal Registro del carcinoma della mammella della Regione Emilia-Romagna (costituito da tutti i registri generali e di patologia della regione) nel periodo 1997-2006. Sono stati esclusi i casi in situ, i casi DCO, i casi con codice morfologico di sarcoma, linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, i casi non operati o con staging linfonodale non eseguito, e quelli con stato di focalità ignoto. I tumori multifocali e multicentrici sopra definiti sono stati considerati come entità unica.

In dettaglio, gli scopi principali erano: (1) stabilire la prevalenza di donne con MBC; (2) stabilire il rischio di N+ fra le donne con MBC corretto per alcuni determinanti dello stato linfonodale; e (3) valutare eventuali effetti di interazione tra MBC e altri fattori nel determinare il rischio di N+. Le analisi principali sono state basate su modelli di regressione logistica multivariata e multinomiale con analisi degli effetti di interazione.

## Risultati

La tabella 1 mostra che i fattori associati con il rischio di MBC erano l'età alla diagnosi, l'area di registrazione, il periodo, il tipo istologico, e il pT. L'effetto dell'età era inverso. I tumori della mammella con morfologia lobulare e quelli con morfologia mista lobulare/duttale erano più spesso multifocali rispetto al gruppo dei soli duttali. La variabile dimensione del tumore mostrava una relazione chiaramente lineare con un eccesso di rischio significativo per i tumori pT2 e pT3-4. Variazioni importanti si osservano tra i registri, e un lieve aumento si registrava nei periodi più recenti.

La tabella 2 mostra un rischio di metastasi linfonodali (N+) più elevato del 57% per i MBC rispetto ai tumori unifocali. Questa stima è aggiustata per l'età alla diagnosi, il tipo istologico, il periodo, l'area di registrazione, la modalità di diagnosi, il grado tumorale ed il pT. Tutte le covariate erano determinanti significativi dello stato linfonodale. Il rischio di N+ per i tumori MBC è distribuito non regolarmente nelle categorie del pT e si osserva un rischio leggermente più basso per i pT1c e pT2. Il fattore di interazione, tuttavia, non è statisticamente significativo.

La tabella 3 fornisce ulteriori informazioni relative al rischio di metastasi linfonodali. Lo stato linfonodale è stato classificato in 3 categorie (1-3 linfonodi positivi, ≥4 linfonodi positivi, e negatività linfonodale). Oltre ad avere un più alto rischio di N+, i MBC presentavano anche una maggiore prevalenza di linfonodi positivi. Tale dato è confermato dall'analisi multinomiale, che evidenziava un rischio relativo di 1.37 di avere tra 1 e 3 linfonodi positivi e di 2.1 di avere 4 o più linfonodi positivi. Aggiungendo all'analisi il fattore di interazione fra pT e multifocalità, è apparso un andamento regolare e decrescente dell'OR all'aumentare della dimensione del tumore (pT) nelle due categorie di positività (1-3 vs 0 e ≥4 vs 0). L'interazione non è significativa.

Tabella 1. Fattori associati con il rischio di MBC

Fattore	Totale casi (n=25,724)	Unifocale (n=21,808)	MBC (n=3,916)	OR (95% IC)*	p-value
Età mediana (anni)	61	62	59	0.98 (0.98-0.99)	.000*
<b>Modalità di diagnosi</b>					
Non Screen-detected	18723	15751	2972 (15.9%)	1.00	.551*
Screen-detected	7001	6057	944 (13.5%)		
<b>Registro</b>					
RT 1	421	384	37 (8.8%)	0.51 (0.36-0.72)	
RT 2	2571	2331	240 (9.3%)	0.56 (0.48-0.65)	
RT 3	2892	2527	365 (12.6%)	0.84 (0.74-0.96)	
RT 4	4453	3851	602 (13.5%)	0.92 (0.82-1.02)	
RT 5	5600	4139	1461 (26.1%)	2.05 (1.86-2.25)	
RT 6	2699	2540	159 (5.9%)	0.36 (0.30-0.43)	
RT 7	6429	5487	942 (14.6%)	1.00	
RT 8	659	549	110 (16.7%)	1.18 (0.95-1.47)	.000†
<b>Periodo</b>					
1997-2000	10284	8815	1469 (14.3%)	1.00	
2001-2003	7811	6531	1280 (16.4%)	1.19 (1.09-1.29)	
2004-2006	7629	6462	1167 (15.3%)	1.24 (1.13-1.35)	.000†
<b>Tipo istologico</b>					
Duttale	19850	17086	2764 (13.9%)	1.00	
Lobulare	3535	2816	719 (20.3%)	1.83	
Misto duttale/lobulare	841	575	266 (31.6%)	1.98	
altro/non specificato	1498	534	167 (11.1%)	0.89	.000†
<b>pT</b>					
1a-b	6351	1618	98 (14.1%)	1.00	
1c, 1nas	11093	3999	276 (14.8%)	1.05	
2	6887	3281	251 (16.0%)	1.22	
3-4	1393	1113	280 (20.1%)	1.53	.000†

Abbreviazioni: OR, odds ratio, IC, intervallo di confidenza  
† Likelihood ratio test  
\* Wald test

Tabella 2. MBC e relativa interazione con il pT come fattori associati con il rischio di positività linfonodale del cancro della mammella

Fattore	Totale casi (n=24,331)	Casi con N+	OR (95% IC)*	p-value
<b>Focalità</b>				
Unifocale	20695	7226 (34.9%)	1.00	
Multifocale	3636	1685 (46.3%)	1.57 (1.45-1.69)	.000*
<b>Multifocalità per pT</b>				
<b>pT1a-b</b>				
Unifocale	6434	790 (14.5%)		
Multifocale	893	208 (23.3%)	1.63 (1.37-1.94)	
<b>pT1c</b>				
Unifocale	9479	3244 (34.2%)		
Multifocale	1638	742 (45.3%)	0.94 (0.76-1.15)	
<b>pT2</b>				
Unifocale	5782	3192 (55.2%)		
Multifocale	1105	735 (66.5%)	0.98 (0.78-1.22)	.8177†

Tabella 3. MBC e relativa interazione con il pT come fattori associati con il rischio che un cancro della mammella abbia 1-3 linfonodi positivi o ≥4 linfonodi positivi anziché linfonodi negativi

Fattore	Totale casi (n=24,305)	% di casi per numero di linfonodi positivi			1-3 vs 0		≥4 vs 0	
		0	1-3	≥4	OR (95% IC)	p-value	OR (95% IC)	p-value
<b>Focalità</b>								
Unifocale	20669	65.1	23.9	11.0	1.00†		1.00†	
Multifocale	3636	53.7	27.5	18.8	1.37 (1.26-1.50)	.000*	2.10 (1.88-2.34)	.000*
<b>Multifocalità per pT</b>								
<b>pT1a-b</b>								
Unifocale	5429	85.5	12.3	2.2	1.00		1.00	
Multifocale	893	76.7	17.7	5.6	1.49 (1.23-1.81)		2.51 (1.78-3.54)	.687†
<b>pT1c</b>								
Unifocale	9469	65.8	26.0	8.2				
Multifocale	1638	54.7	30.0	15.3	0.91 (0.72-1.14)		0.85 (0.58-1.24)	
<b>pT2</b>								
Unifocale	5771	44.9	31.3	23.8				
Multifocale	1105	33.5	31.7	34.8	0.89 (0.69-1.15)		0.79 (0.54-1.15)	

## Conclusioni

I risultati confermano le conoscenze attuali. Inoltre, il rischio di N+ per i tumori MBC era più alto per i tumori pT1a-b che per i tumori pT1c e pT2, benché non significativamente. Questo suggerisce di indagare ulteriormente l'ipotesi che il rischio di N+ dipenda anche dalla caratterizzazione bio-morfologica della neoplasia: recettori, cinetica e altre.