



Il futuro dell'epidemiologia per l'ambiente, la salute e l'equità

Anna Crispo
Istituto Nazionale dei Tumori
Fondazione «G. Pascale», Napoli

**VALUTAZIONE DEL PESO E CONTROLLO
DELLA GLICEMIA NEI DIVERSI
SOTTOTIPI MOLECOLARI DEL CANCRO
DELLA MAMMELLA.**

Background

Negli ultimi anni la ricerca molecolare del cancro della mammella ha fornito attraverso alte tecnologie nuovi spunti alla conoscenza preesistente sulle caratteristiche clinico-patologiche.

Ciò ha portato ad una definizione sempre più precisa di quattro sottotipi.

Sottotipi molecolari

- “**luminali A**”: neoplasie con espressione dei recettori ormonali, a prognosi favorevole;
- “**luminali B**”: neoplasie che, pur possedendo l’espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa dell’elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- “**HER2+** (human epidermal growth factor receptor 2)”: presenza di espressione di HER2;
- “**basal like**”: neoplasie caratterizzate dalla assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 (**Triple Negative**).

All’interno di questi sottotipi esiste **un’elevata eterogeneità**. La creazione di linee cellulari derivanti di ciascun sottotipo ha poi permesso di mostrare una diversa sensibilità agli agenti chemioterapici e alle terapie target.

BMI

- Un alto BMI è considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di cancro della mammella
- Un alto BMI è correlato con una scarsa prognosi e ad una resistenza alla terapia endocrina
- L'obesità è anche causa di **insulino-resistenza** (HOMA-IR), spesso associata con una resistenza al trattamento per gli HER2 positivi (epidermal growth factor receptor 2).

Obiettivo dello studio

Valutare l'associazione dei livelli di BMI e di HOMA-IR nei diversi sottotipi molecolari del cancro mammario.

Materiali & Metodi (1)

- Sono state arruolate consecutivamente presso l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli e l'Università Federico II di Napoli 1,000 donne con una diagnosi istologicamente confermata di cancro della mammella, dal 2009 al 2012.
- 958 sono le pazienti che hanno partecipato allo studio (370 pre-menopausa e 588 post-menopausa) con prelievo di sangue, misurazione del peso.

Materiali & Metodi (2)

Le variabili considerate nell'analisi sono state di tipo

- antropometrico: BMI, circonferenza vita/fianchi (W/H circ.)
- Metabolico: glicemia, insulina, colesterolo (HDL; LDL e colesterolo totale), Trigliceridi, HOMA-IR* (homeostatic model assessment).
- Caratteristiche tumorali: dimensione del tumore (T), coinvolgimento linfonodale (N), grading e immunoistochimica: Ki-67, recettori ormonali (ER, PgR) e l'espressione dell'HER2.

*HOMA Index = (insulinemia (μ U/ml) \times glicemia (mmol l-1) / 22.5; è stato categorizzato secondo il valore medio osservato tra le donne in post-menopausa (IR=3,4 \pm 2,5).

Sottotipi genici	Definizione clinico-patologica
Luminal A	“Luminal A” ER e/o PgR positivo HER2 negativo Ki67 basso
Luminal B	“Luminal B HER2 negativo” ER e/o PgR positivo HER2 negativo Ki67 elevato * “Luminal B HER2 positivo” ER e/o PgR positivo HER2 sovraespresso o amplificato Ki67 indifferente
Erb-B2 overespression	“HER2 positivo non luminale” HER2 sovraespresso o amplificato ER e PgR assenti
Basal Like	“Triple Negative (duttale)”** ER e PgR assenti HER2 negativo

*≥14%

St Gallen - 2013

Analisi statistica

- Tutte le statistiche descrittive per le variabili di interesse sono state calcolate. Le caratteristiche delle partecipanti allo studio sono riportate per i 4 sottotipi molecolari. E' stato utilizzato il test Chi-quadrato di Pearson (2-tailed) per valutare l'associazione tra variabili categoriche.
- L'analisi della regressione logistica multipla è stata eseguita su un sottogruppo di pts. includendo esclusivamente quei fattori che erano risultati significativi all'univariata.
- p values < 0.05 statistically significant. All statistical analyses were performed with the SPSS statistical software version 21 (SPSS inc., Chicago IL, USA).

Table 1. Age and menopausal status of the overall patient population stratified by IHC-defined subtypes

	Luminal A		Luminal B		HER2		Triple negative		P-value*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	N	(%)	
	326	34,0	362	37,8	154	16,1	116	12,1	
Age									.002
<40	18	5,5	44	12,2	17	11,0	13	11,2	
40-49	88	27,0	92	25,4	52	33,8	16	13,8	
50-59	92	28,2	84	23,2	39	25,3	45	38,8	
60-69	74	22,7	84	23,2	31	20,1	26	22,4	
≥70	54	16,6	58	16,0	15	9,7	16	13,8	
Menopausal status x BMI									.6
Pre-	111	31,4	144	40,8	67	18,9	31	8,8	
BMI ≤25	73	65,8	93	64,6	42	62,7	17	54,8	
BMI 26-30	23	20,7	33	22,9	11	16,4	8	25,8	
BMI >30	15	13,5	18	12,5	14	20,9	6	19,4	
Post-	208	63,8	215	59,4	86	55,8	81	69,8	.01
BMI ≤25	60	30,2	66	31,3	38	44,2	32	43,2	
BMI 26-30	64	32,2	64	30,3	12	14,0	13	17,6	
BMI >30	75	37,7	81	38,4	36	41,9	29	39,2	

Table 2. Tumor characteristics of the overall patient population stratified by IHC-defined subtypes

	Luminal A		Luminal B		HER 2		Triple negative		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	326	34.0	362	37.8	154	16.1	116	12.1	
Tumor dimension									<0.0001
T1	217	68.7	199	55.4	70	47.0	52	45.2	
T2	82	25.9	144	40.1	69	46.3	56	48.7	
T3-T4	17	5.4	16	4.5	10	6.7	7	6.1	
Nodal status									<0.0001
Negative	205	64.5	165	46.9	68	45.3	68	60.2	
Positive	113	35.5	187	53.1	82	54.7	45	39.8	
Grading									<0.0001
I	43	13.5	7	2.0	3	2.0	1	0.9	
II	208	65.2	127	35.7	43	28.7	19	16.4	
III	68	21.3	222	62.4	104	69.3	96	82.8	

Table 3. Metabolic characteristics of postmenopausal patients stratified by IHC-defined subtypes

	Luminal A		Luminal B		HER 2		Triple negative		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	206	35.0	215	36.6	86	14.6	81	13.8	
BMI									0.008
< 25	58	28.2	66	30.7	38	44.2	32	32	
25-30	64	31.1	64	29.8	12	14.0	13	13	
> 30	75	36.4	81	37.7	36	41.9	29	29	
W/H circ.									0.9
< 0.8	23	11.2	19	8.8	9	10.5	7	8.6	
≥ 0.8	179	86.9	184	85.6	70	81.4	62	76.5	
Fasting Glucose									0.5
< 110	113	54.9	150	69.8	59	68.6	60	74.1	
≥ 110	49	23.8	52	24.2	20	23.3	17	21.0	
HOMA index									0.04
≤ 2.4	49	23.8	79	36.7	24	27.9	23	28.4	
2.5 – 3.4	45	21.8	31	14.4	12	14.0	15	18.5	
> 3.4	39	18.9	47	21.9	27	31.4	15	18.5	
HDL									0.8
<50	27	13.1	37	17.2	17	19.8	15	18.5	
≥50	88	42.7	102	47.4	39	45.3	41	50.6	
LDL									0.5
<150	74	35.9	98	45.6	36	41.9	38	46.9	
≥150	41	19.9	37	17.2	20	23.3	17	21.0	

Table 4. Odds Ratios* (OR) and 95% Confidence intervals (CI) for IHC-defined subtypes and anthropometric variables

	HER 2	
	OR (95% C.I.)	p
BMI		0,02
< 25	1†	
25-30	0.4 (0.2-0.8)	
> 30	0.8 (0.5-1.4)	
W/H circ.		0,6
< 0.8	1†	
≥ 0.8	0.8 (0.4-1.8)	
Fasting Glucose		0,9
< 110	1†	
≥ 110	1.0 (0.6-1.8)	
HOMA index		0,007
≤ 3,4	1†	
> 3,4	2.4 (1.3- 4,4)	

*Modello di regressione logistica aggiustato per età (continuo), centro, stadio (T,N, grading), e BMI, WR, Glicemia, Insulina e HOMA-IR quando significative alla univariata.

Risultati

- ❑ Tra le pazienti in pre-menopausa non è stata osservata nessuna associazione tra sottotipi molecolari e BMI (Table 1).
- ❑ Per le pazienti in **post-menopausa** il **BMI e l'HOMA-IR score** sono risultate significativamente associate con i sottotipi molecolari; in particolare le **pazienti HER2 +** avevano un rischio statisticamente significativo di avere valori di **HOMA-IR score >3,4** (OR= 2.4, 95% CI 1.3-4.4; p=0.007). Inoltre è stata osservata una maggiore propensione ad una **non obesità** (BMI 25-30: OR= 0.4, 95% CI 0.2-0.8; p=0.02).
- ❑ Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata, invece, tra variabili antropometriche e metaboliche e sottotipi molecolari Tripli Negativi (TN).

Conclusioni

Tra i fattori metabolici che favoriscono lo sviluppo tumorale ci sono quelli che

- 1) dipendono da un apporto di alimenti eccessivo in senso assoluto o in relazione ad una inadeguata attività fisica, spesso con aumento di tessuto adiposo;
- 2) sono facilitati da tendenze costituzionali;
- 3) hanno come perno una **resistenza all'azione dell'insulina sull'utilizzo degli zuccheri** con relativa intolleranza agli stessi e **tendenza all'iperinsulinemia**.

Conclusioni

- Questi risultati sostengono l'ipotesi che **un'aumentata insulino-resistenza** può aumentare il rischio dei fattori di crescita recettoriali propri dei sottotipi **HER2+**.
- Se altri ulteriori studi lo confermeranno, la nostra ipotesi è che la **riduzione del peso ed il controllo della glicemia possono aiutare a prevenire lo sviluppo di questo particolare sottotipo molecolare.**
- Studio di follow-up è ongoing.

GRAZIE!