

Dott. Michele Tondo

*Carcinoma mammario metastatizzato*

Buonasera, un saluto a tutti e un ringraziamento al dottor Giuseppe Di Bella per la organizzazione di questo splendido convegno, oneroso per la verità, di cui si sentiva veramente la mancanza.

Un pensiero e un ringraziamento, invece, per quanto ci ha insegnato il professor Luigi Di Bella , di cui soprattutto oggi si sente la mancanza.

Quasi fuori tempo massimo nelle ore scorse, ho raccolto questo caso di cui per motivi logistici mi manca la documentazione radiografica, quindi sono in grado di fornirvi i referti e la storia clinica, ma non la documentazione soprattutto rm.

È il caso di una signora di 44 anni affetta da carcinoma mammario metastatizzato, che ha avuto una zia affetta da carcinoma mammario.

Di significativo nella fisiologica vi è solamente il menarca a 14 anni e una prima gravidanza a 38 anni.

Questa signora nell'88, dopo una storia in realtà durata alcuni anni, una storia di nodulosità al quadrante superiore esterno della mammella destra, è stata sottoposta a mastectomia radicale destra presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, esitata nella diagnosi istologica di carcinoma duttale infiltrante associato a ca lobulare.

I linfonodi erano negativi e i recettori estroprogestinici 132 e 58 rispettivamente.

Non ha fatto seguito alcuna terapia adiuvante.

Nel '94, dopo alcuni anni di apparente benessere, si è praticamente presentato un nodulo in sede di cicatrice chirurgica, agobiopsiato e di cui è stato dato esito istologico di recidiva locale di carcinoma mammario.

Ha fatto seguito una radioterapia per 40 GY, senza altra terapia ulteriore.

Sempre nello stesso anno si è evidenziato un "ispessimento fibrotico", nello sfondato costofrenico di destra e nel '97, quindi dopo 3 anni di relativo benessere (una Tac con mezzo di contrasto, durante la quale per la verità si sono evidenziati effetti di intollerabilità per cui non è stata più sottoposta a mezzo di contrasto), è stata riscontrata la presenza di tessuto iperdenso nello sfondato costofrenico di destra del diametro di 2 centimetri.

Si è posta l'ipotesi diagnostica di una lesione ripetitiva e le è stato consigliato un puntuale followup. Senonché la signora è stata presa da altre evenienze, nel senso che ha portato felicemente a termine a 38 anni una gravidanza, per cui non ha pensato più di tanto alla situazione polmonare e mammaria.

Lo ha fatto a fine '99, quando una Tac senza mezzo di contrasto ha evidenziato la pressochè completa risoluzione dell'addensamento, quasi che la gravidanza abbia avuto un ruolo protettivo e nient'altro di particolare.

Ancora alcuni anni di apparente benessere; nel 2002 ha cominciato ad avere dei dolori dorso lombari che l'hanno poi accompagnata per diversi anni.

Sempre seguita da un oncologo, ha fatto diverse indagini e, a fine 2002, si è evidenziata una sottile falda di avanzamento pleurico.

Le indagini effettuate esitavano nella conclusione diagnostica che i dolori fossero determinati da una radicolite, per un'ernia L5-S1 e una protrusione discale D12-L1.

In realtà nel novembre del 2003, una risonanza fatta finalmente per altri motivi (fig.1), mi pare per in seguito a una consulenza ginecologica, ha evidenziato la "presenza di una voluminosa area di alterato segnale di circa 5-6 centimetri a livello", leggo integralmente, "della doccia costo-vertebrale di destra che infiltra i muscoli paravertebrali, la pleura nelle scansioni craniali e posteriormente si porta a coinvolgere i processi spinosi, le articolazioni costovertebrali adiacenti e i muscoli del dorso, è presente versamento pleurico e la lesione infiltra la capsula del glisson adiacente al quinto segmento epatico".

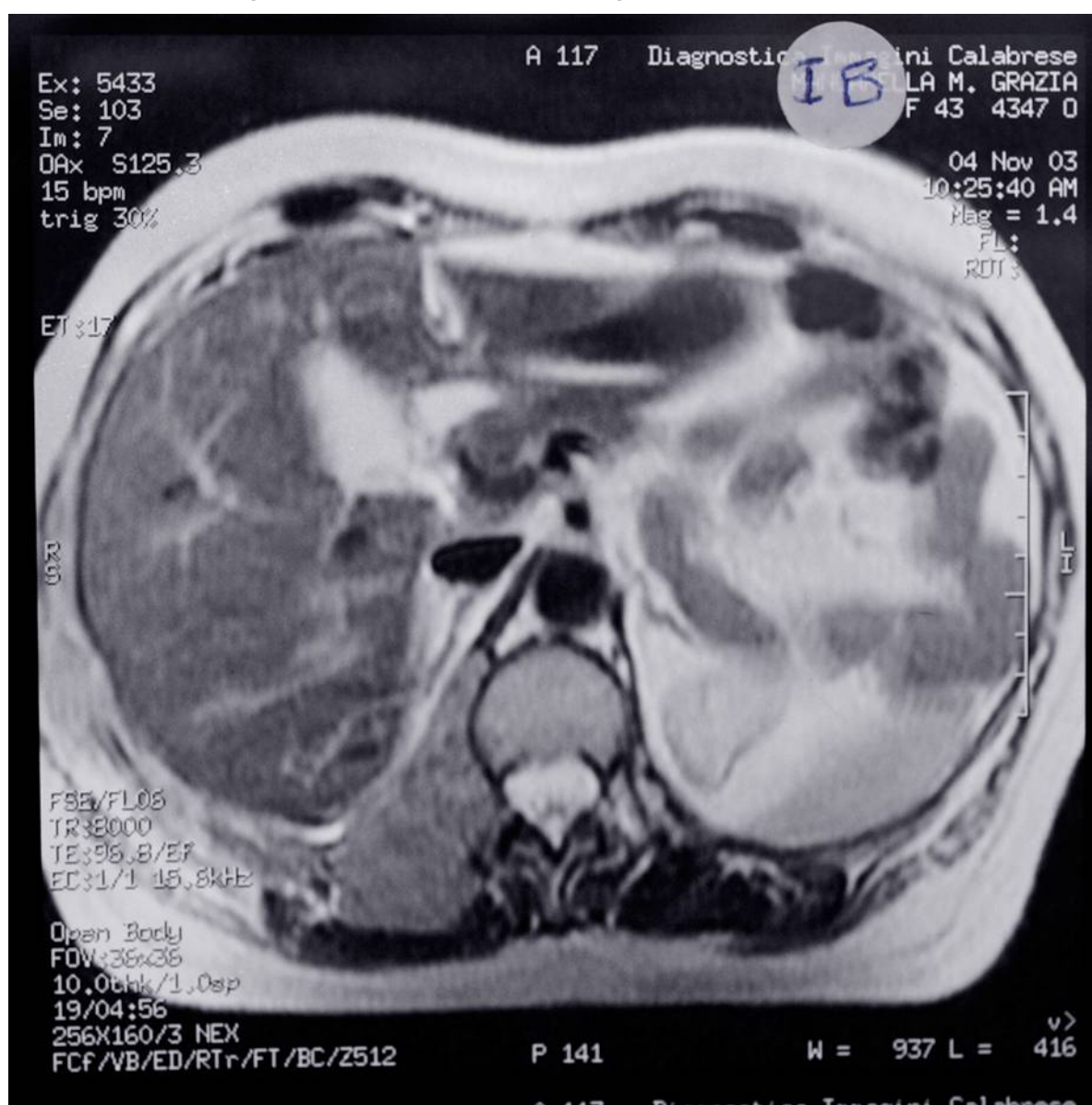


Fig. 1

Nello stesso mese di novembre 2003, la signora ha voluto sottoporsi ad un'altra risonanza magnetica corredata da Tac dorsale (fig.2), che sostanzialmente ha confermato il dato

negativo della prima: la formazione ingloba il pilastro posteriore del diaframma, determina fenomeni compressivi sulle strutture muscolari e impronta il profilo epatico in corrispondenza del settimo segmento, si insinua nel forame neurale a livello di D12-L1, comprime il sacco durale e coesiste un abbondante versamento pleurico.

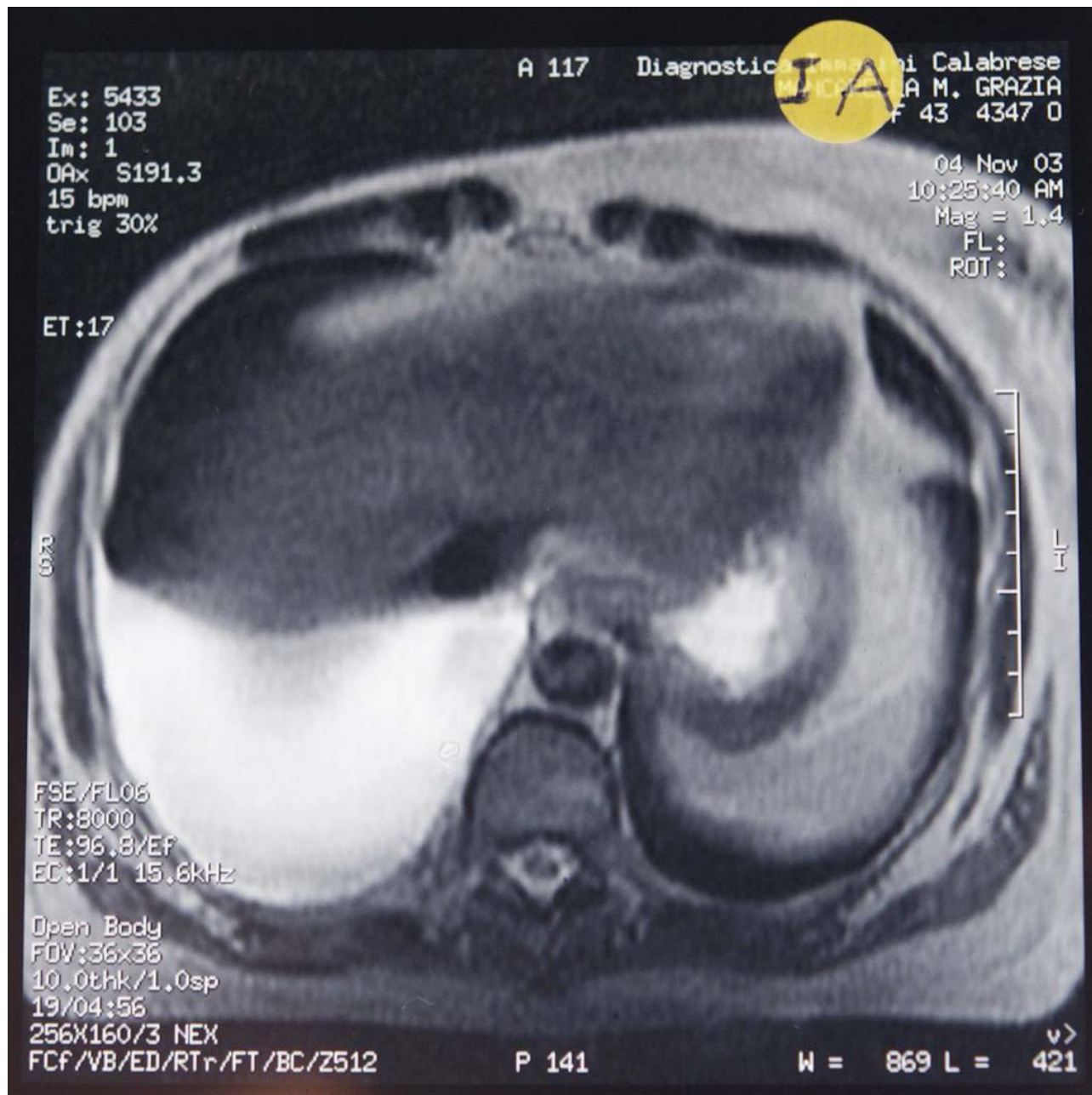


Fig. 2

La pet effettuata pochi mesi dopo conferma questo dato. La paziente decide, non volendo sottoporsi a chemioterapia, di iniziare terapia Di Bella nel febbraio 2004: nell'occasione non era in condizioni neanche di poter raggiungere il mio studio in quanto aveva una situazione clinica, rappresentata da una profonda astenia, una facile stancabilità, un respiro superficiale e soprattutto la presenza di dolori in una regione toracica basale paravertebrale destra sede anche di una grossa tumefazione.

Questi dolori non riusciva a controllarli neanche con la codeina paracetamolo e con tramadolo e a questo punto, pur consigliandola per la terapia Di Bella, ho consigliato anche una valutazione radioterapica.

Cosa che in effetti la signora ha effettuato, presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, dal professor Orecchia e questo sinceramente è stato il motivo che mi ha spinto a portare questo caso: dalla presenza quindi in questa sede del professor Orecchia, sono stato stimolato.

Prima di arrivare alla visita ambulatoriale, ha voluto effettuare un'altra risonanza magnetica nel marzo 2004 (figg.3 e 4), che ha evidenziato un ulteriore aumento delle dimensioni e dei fenomeni infiltrativi della lesione, con aumento anche notevole del versamento pleurico che praticamente copriva tutto il torace destro.

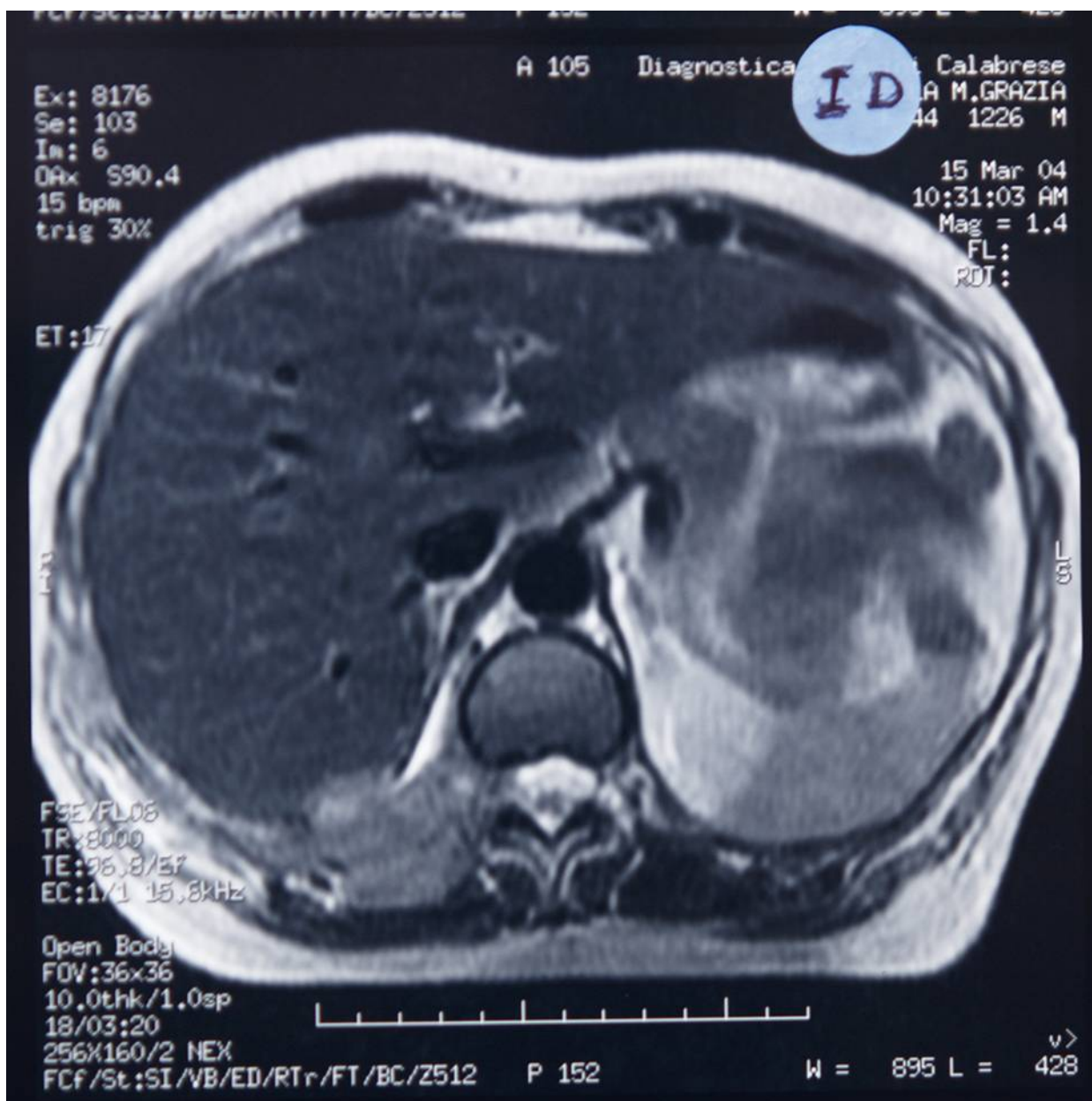


Fig. 3



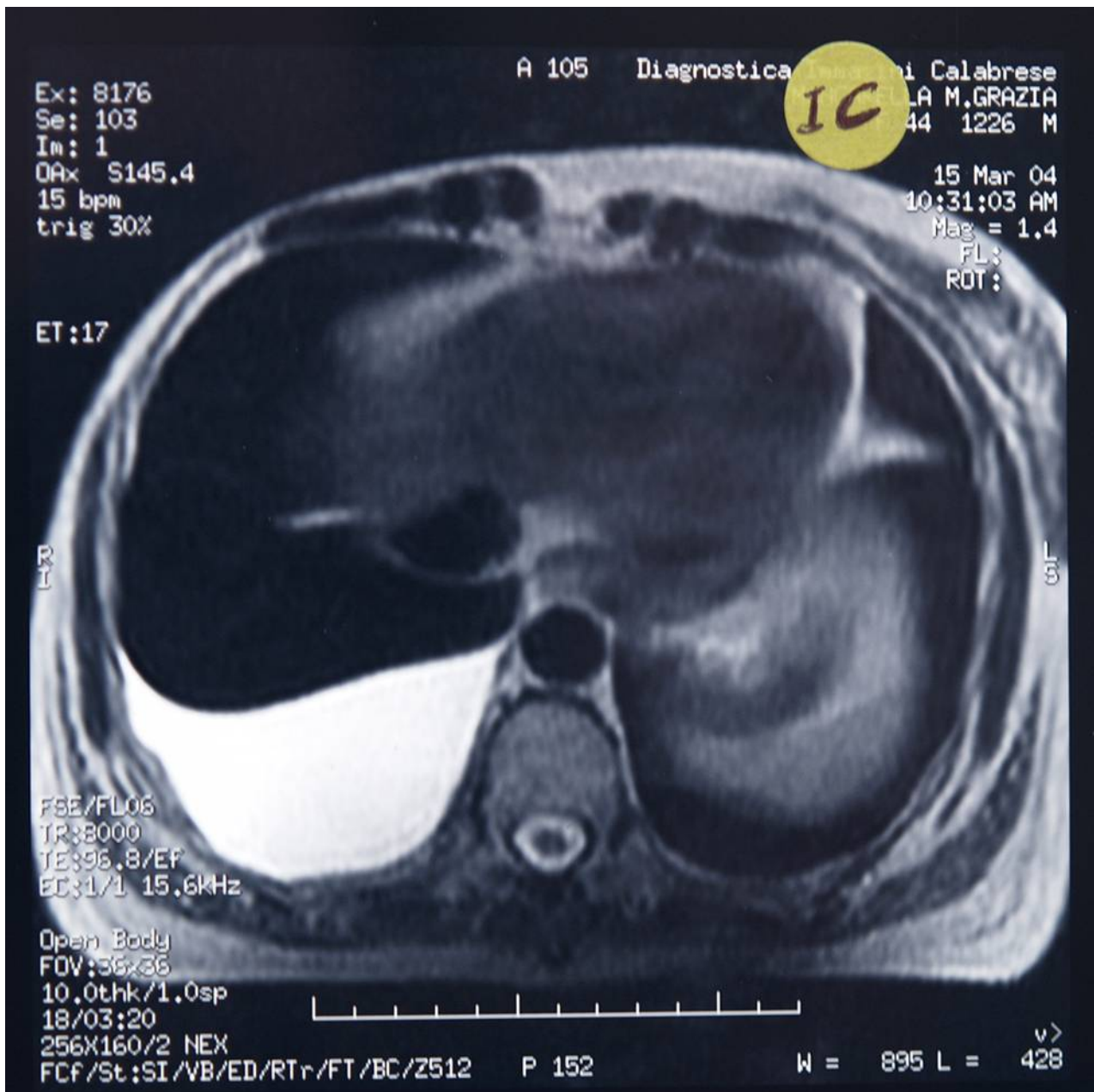


Fig. 4

Nel corso della visita ambulatoriale effettuata nel marzo scorso, circa due mesi fa, la signora è stata sottoposta ad agobiopsia che ha confermato il sospetto di secondarietà di carcinoma mammario ed è stato posto un programma di radioterapia che doveva iniziare il 30-04-2004.

A questo punto, siccome la signora aveva già una prenotazione effettuata precedentemente per una risonanza, contro il mio parere ed anche contro il parere del marito ha voluto fare una ulteriore risonanza magnetica prima di sottoporsi a radioterapia (figg.5 e 6).

Il risultato è stato così sconvolgente che il medico che ha eseguito la risonanza si è chiesto e ha chiesto spaventato che tipo di terapia avesse fatto.

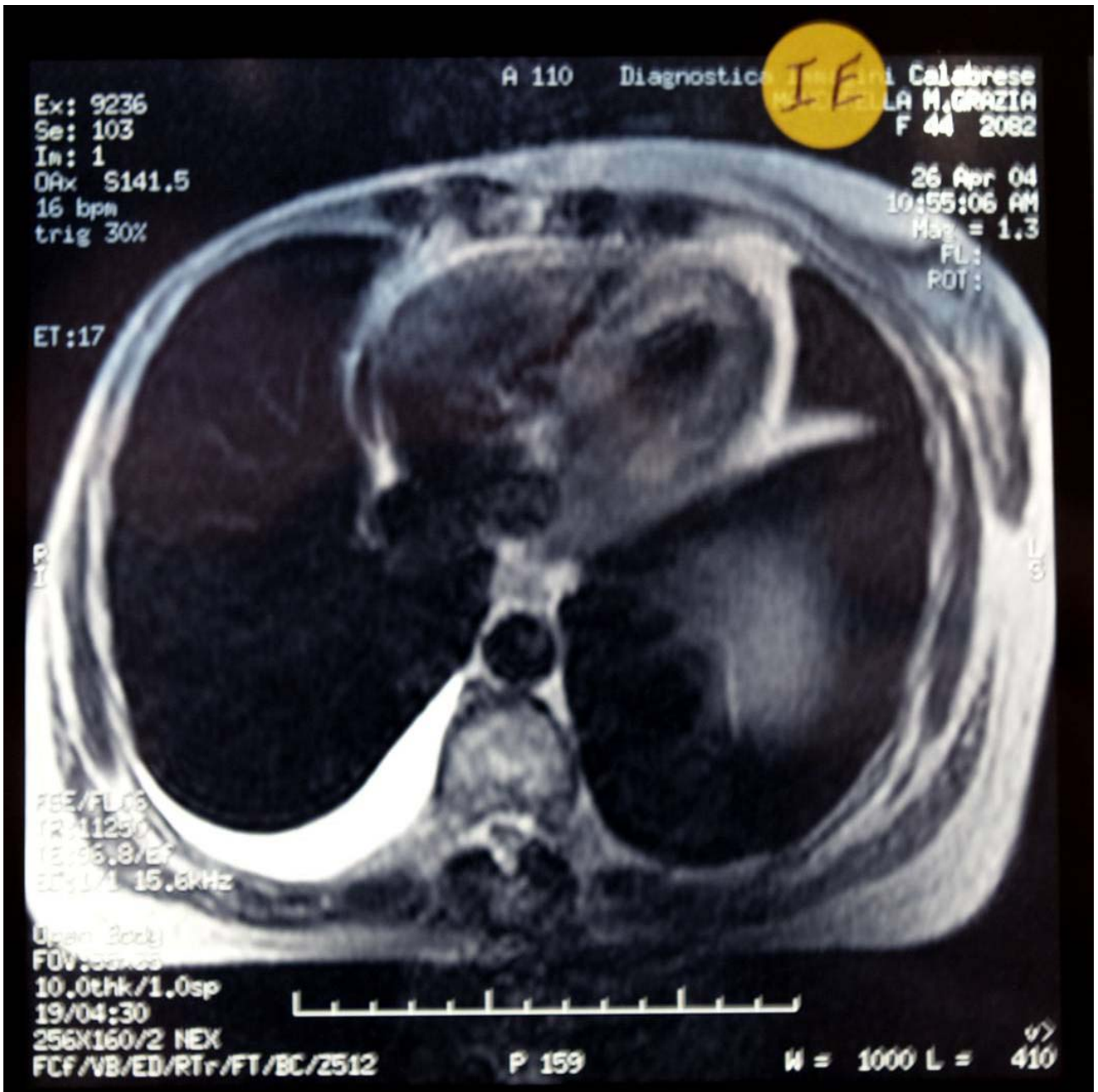


Fig. 5

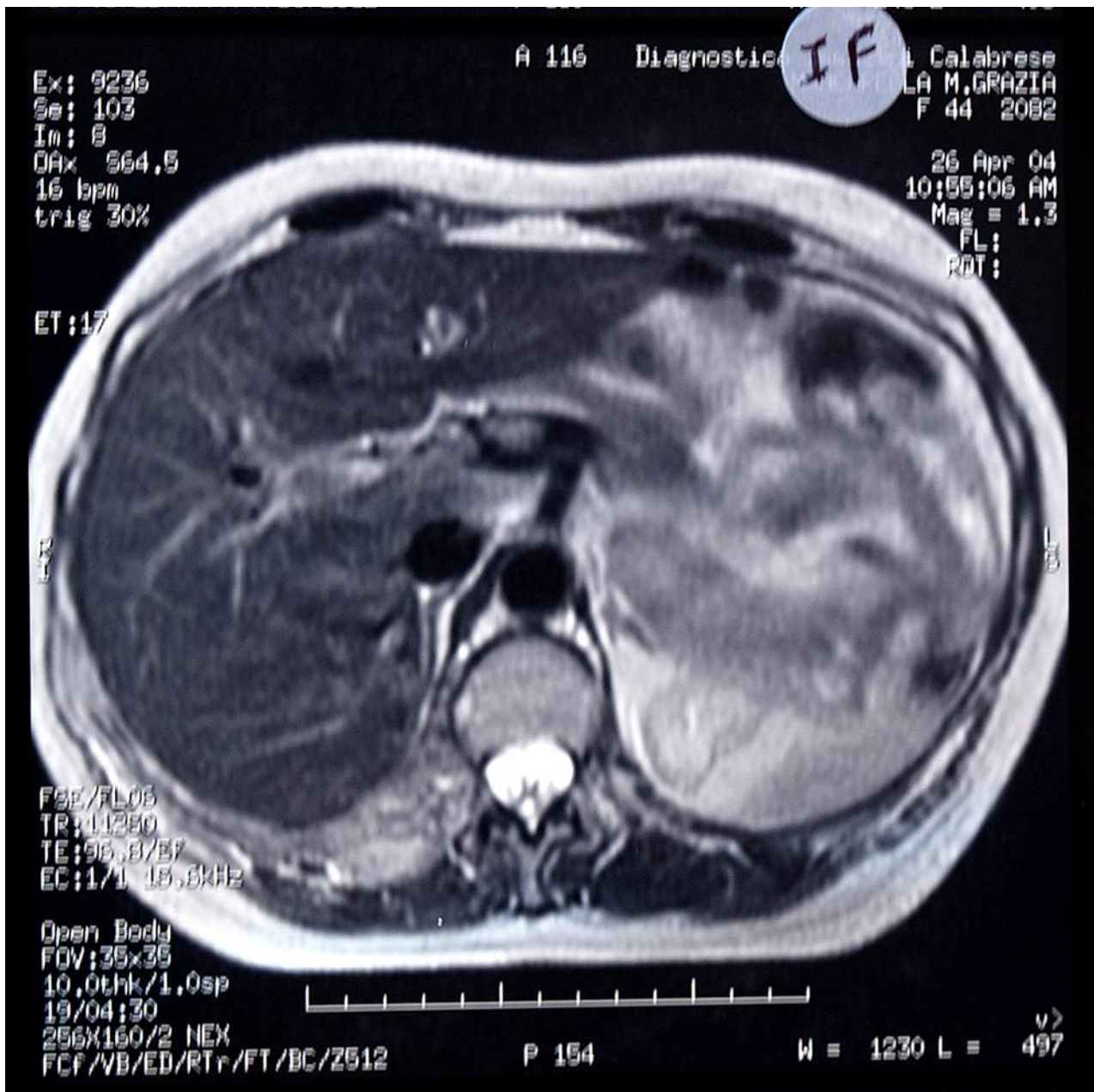


Fig. 6

C'è da dire un'altra cosa: che il radiologo ha posto a confronto la risonanza del 26-04-2004, non con l'ultima risonanza (del marzo 2004), che era quella che esprimeva il dato peggiore della situazione clinica della signora, ma con la penultima che era meno grave e questo era legittimato dal fatto che la signora non aveva portato in visione l'ultima risonanza magnetica.

In realtà questa era stata portata in visione a Milano, però il radiologo l'aveva trasferita su cd e quindi sicuramente era in grado di visionarla; sta di fatto che ha messo in confronto due risonanze non consecutive, nell'ultima delle quali comunque ha rilevato che finalmente c'era una riduzione della lesione, una notevole riduzione della lesione, a quasi il 30-35% della precedente e soprattutto era ridotto ad una sottile falderella il versamento pleurico, e si era ridotto di molto anche il coinvolgimento dei muscoli emilaterali del dorso. In conseguenza di tutto ciò la signora ha rivisto la sua posizione nei confronti della radioterapia



e giustamente ha chiesto una nuova valutazione radioterapica, anche in vista del fatto che la sintomatologia clinica si era notevolmente ridotta con scomparsa dei dolori (pur non facendo nessuna terapia antidolorifica), scomparsa del bozzo dorsale paravertebrale, scomparsa dell'astenia, dei sintomi soggettivi e praticamente quasi scomparsa del versamento pleurico. Quindi è in attesa e di nuovo tra qualche giorno sarà rivista del professor Orecchia.

### **Aggiornamento del congresso di Milano, 19 Novembre 2005**

I controlli successivi evidenziano la ulteriore progressiva riduzione fino alla definitiva scomparsa di tutte le lesioni.

22/6/04: RM addome superiore e inferiore: riduzione ulteriore della lesione discariocinetica (attualmente di 3 x 2 cm) localizzata a livello della doccia costo-vertebrale di destra, che infiltra i muscoli paravertebrali, la pleura e lievemente al VII segmento epatico. Attualmente non è apprezzabile al versamento pleurico omolaterale (figg.7 e 8).

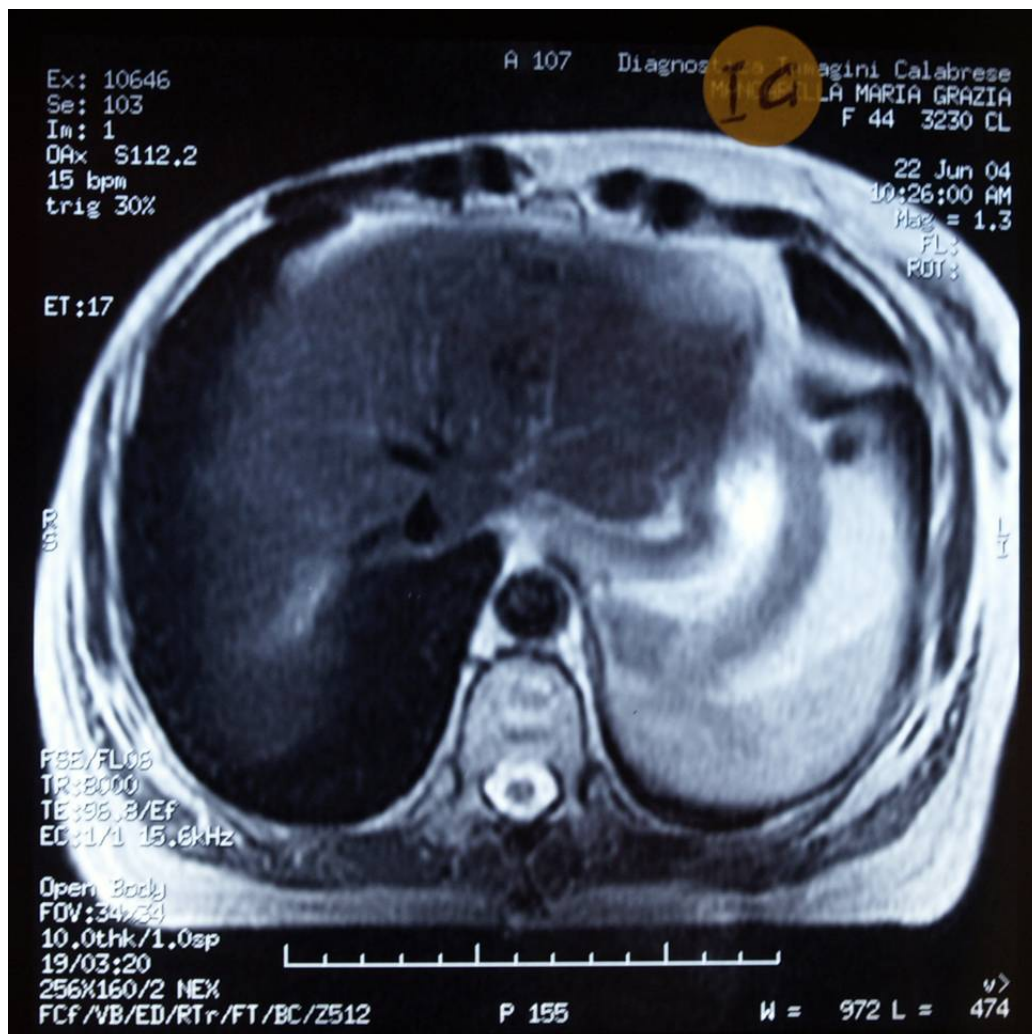


Fig. 7



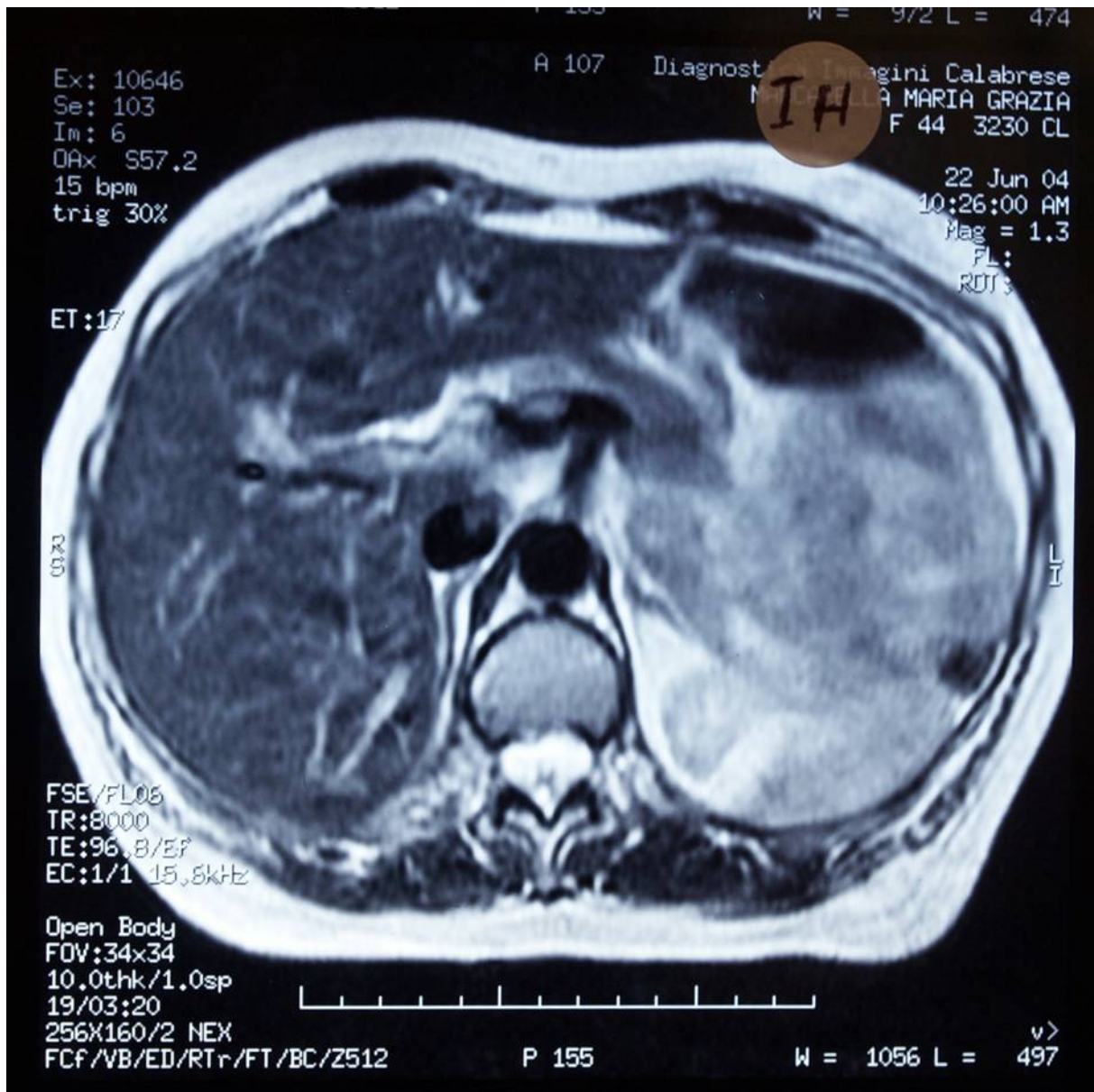


Fig. 8

7/9/04: (figg.9 e 10) RM addome superiore e inferiore: riduzione del processo eteroplastico a livello della doccia costovertebrale di destra, che risulta scarsamente rilevabile (poco al di sotto del centimetro).

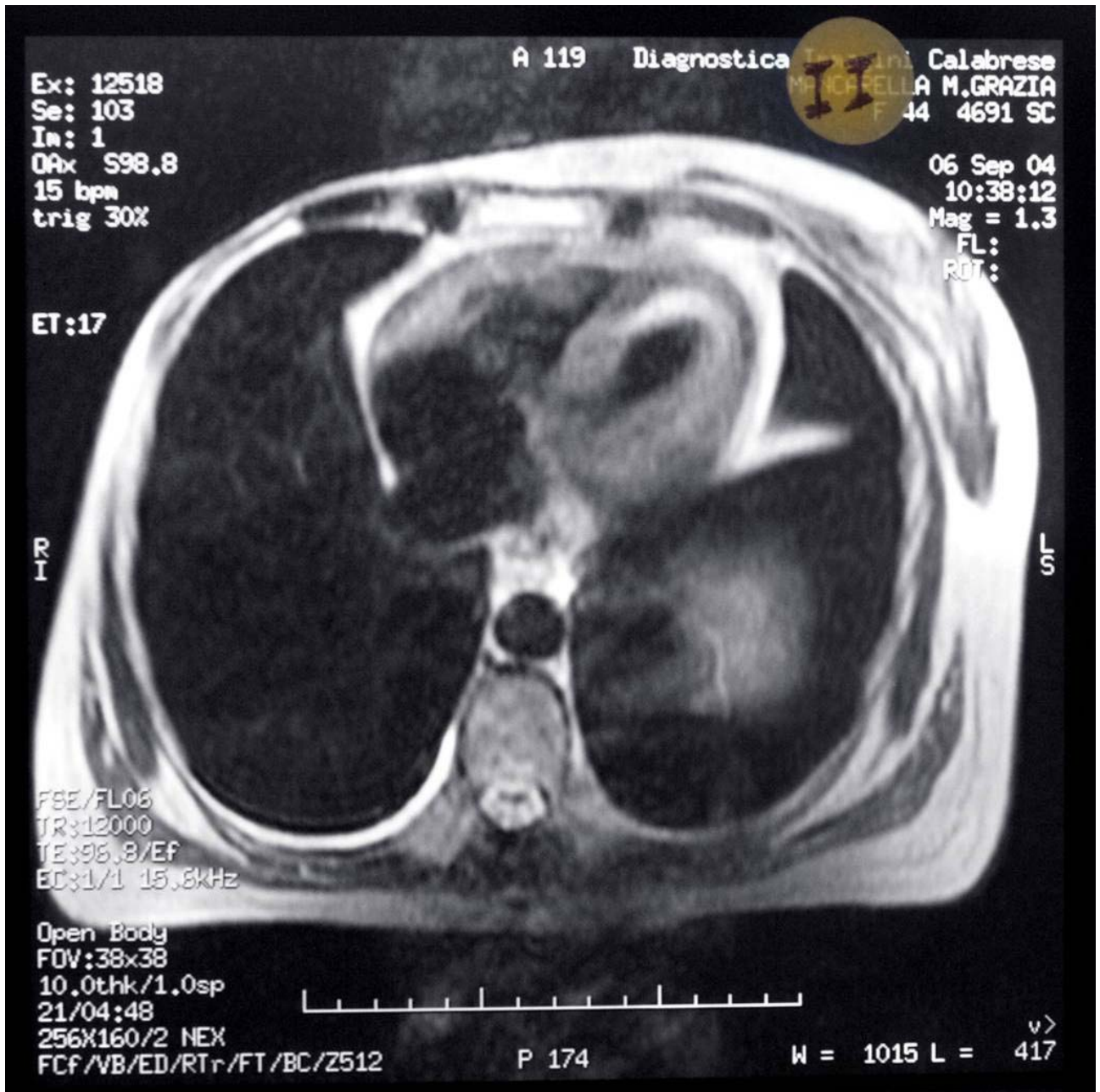


Fig. 9

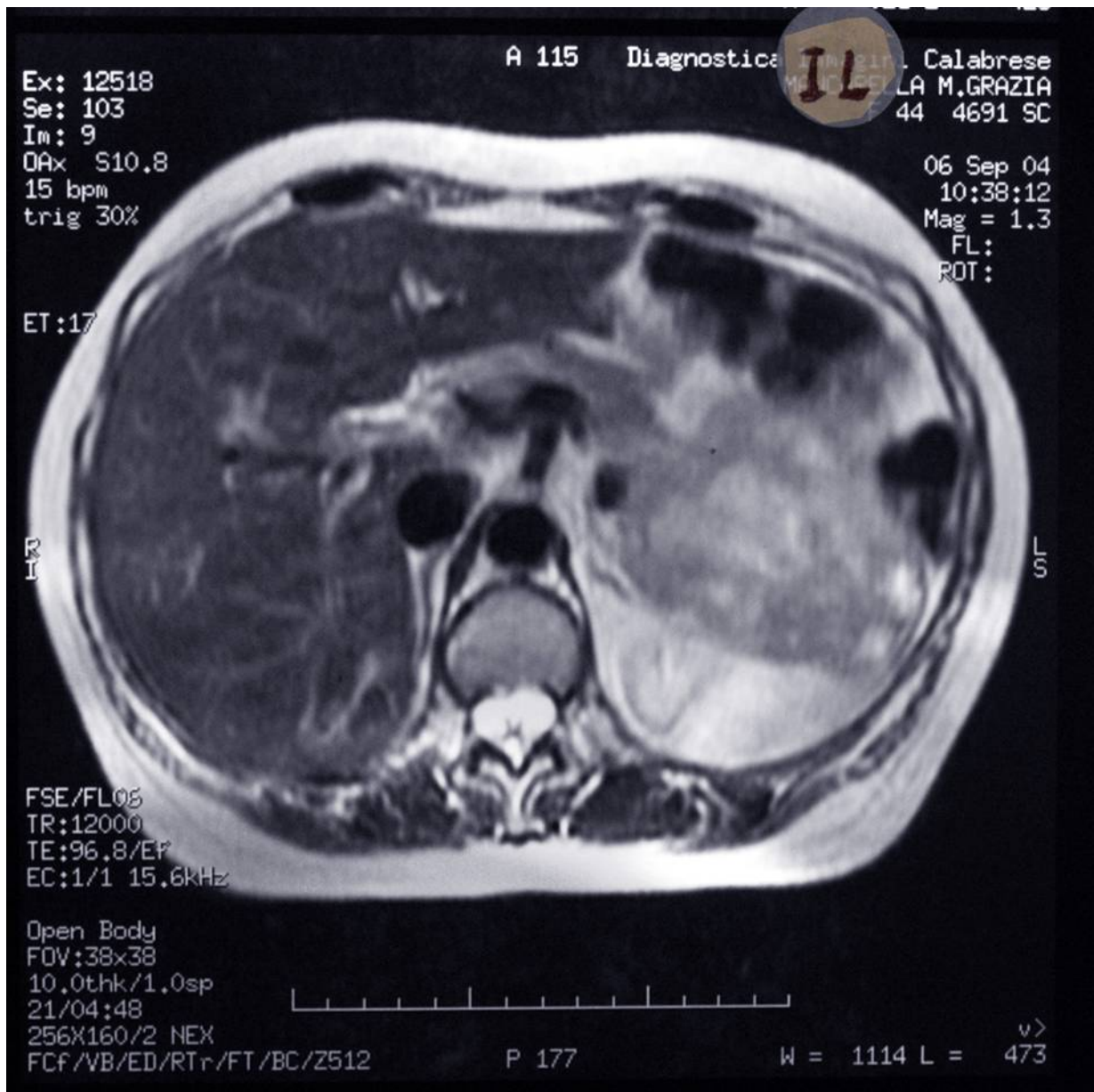


Fig. 10

24/11/04 RM addome superiore ed inferiore: non alterazioni focali del segnale a livello dell'angolo costo-vertebrale destro (fig.11).



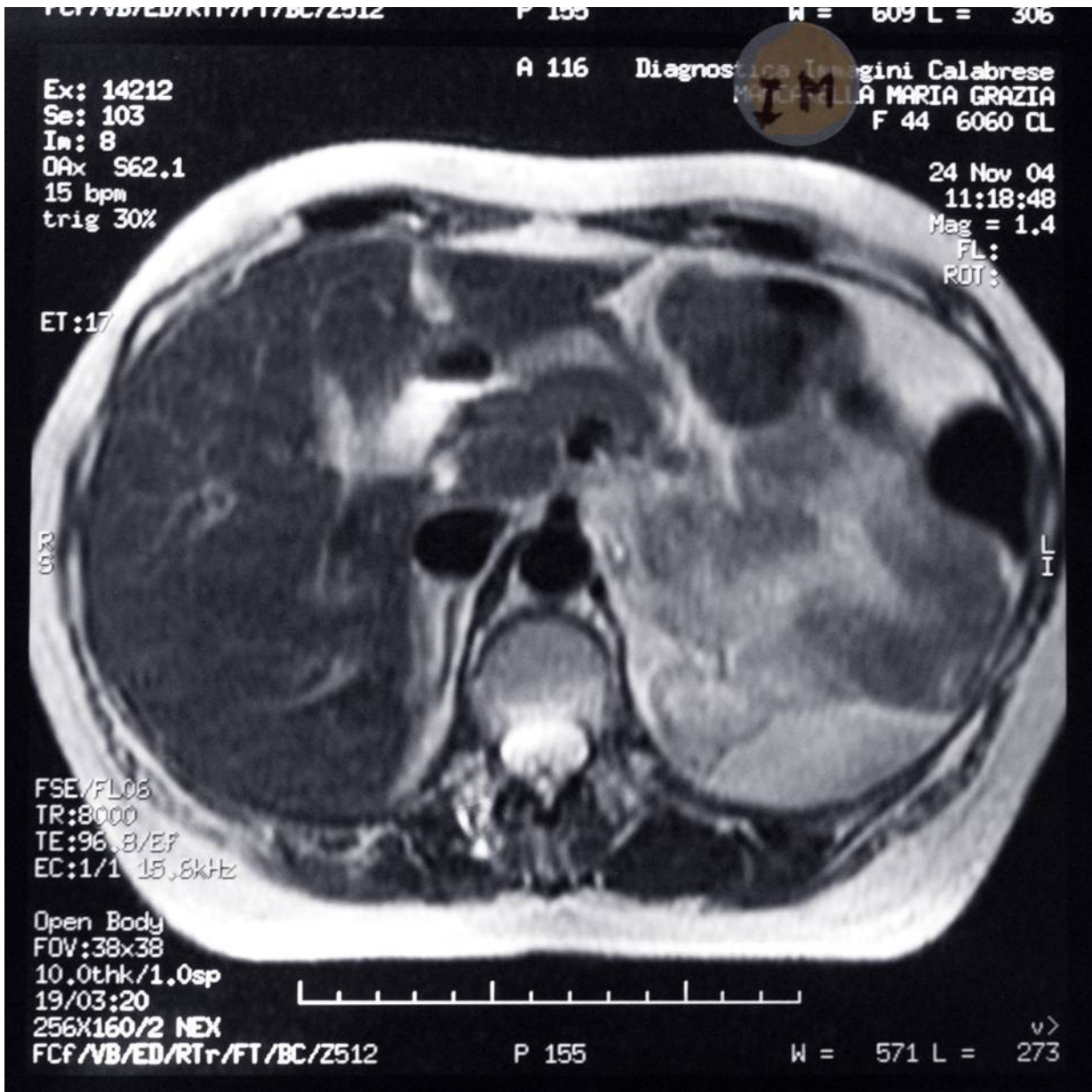


Fig. 11

21/2/05; RM addome superiore e inferiore: non alterazioni espansive apprezzabili né chiari segni di infiltrazione del profilo epatico adiacente. Assenza di versamento pleurico (fig.12).

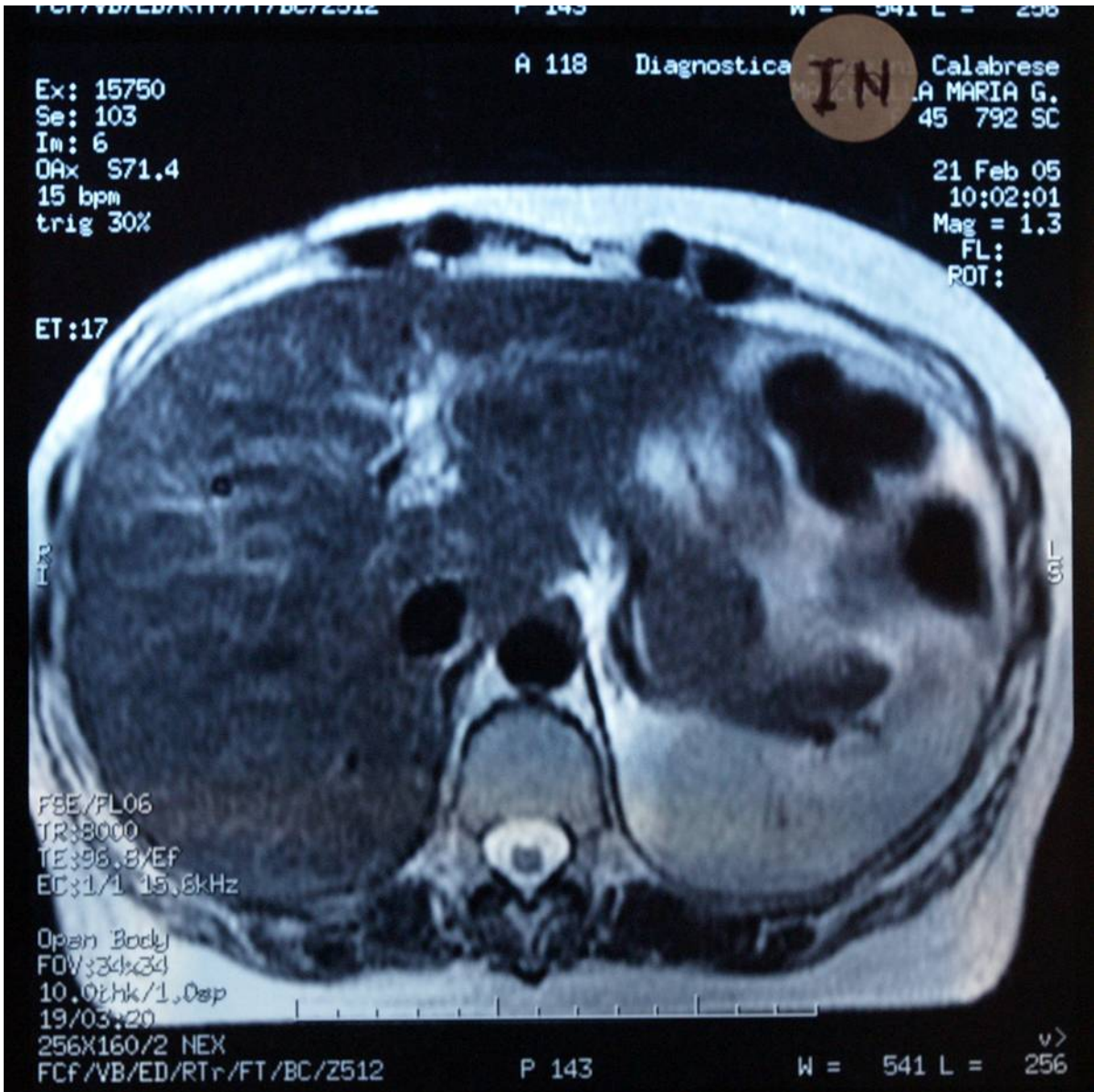


Fig. 12

23/8/05: RM addome superiore e inferiore: non si documentano alterazioni morfologiche e di intensità di segnale a livello dell'angolo costovertebrale di destra; non segni di infiltrazione del profilo epatico; assenza di versamenti pleurici (fig.13).

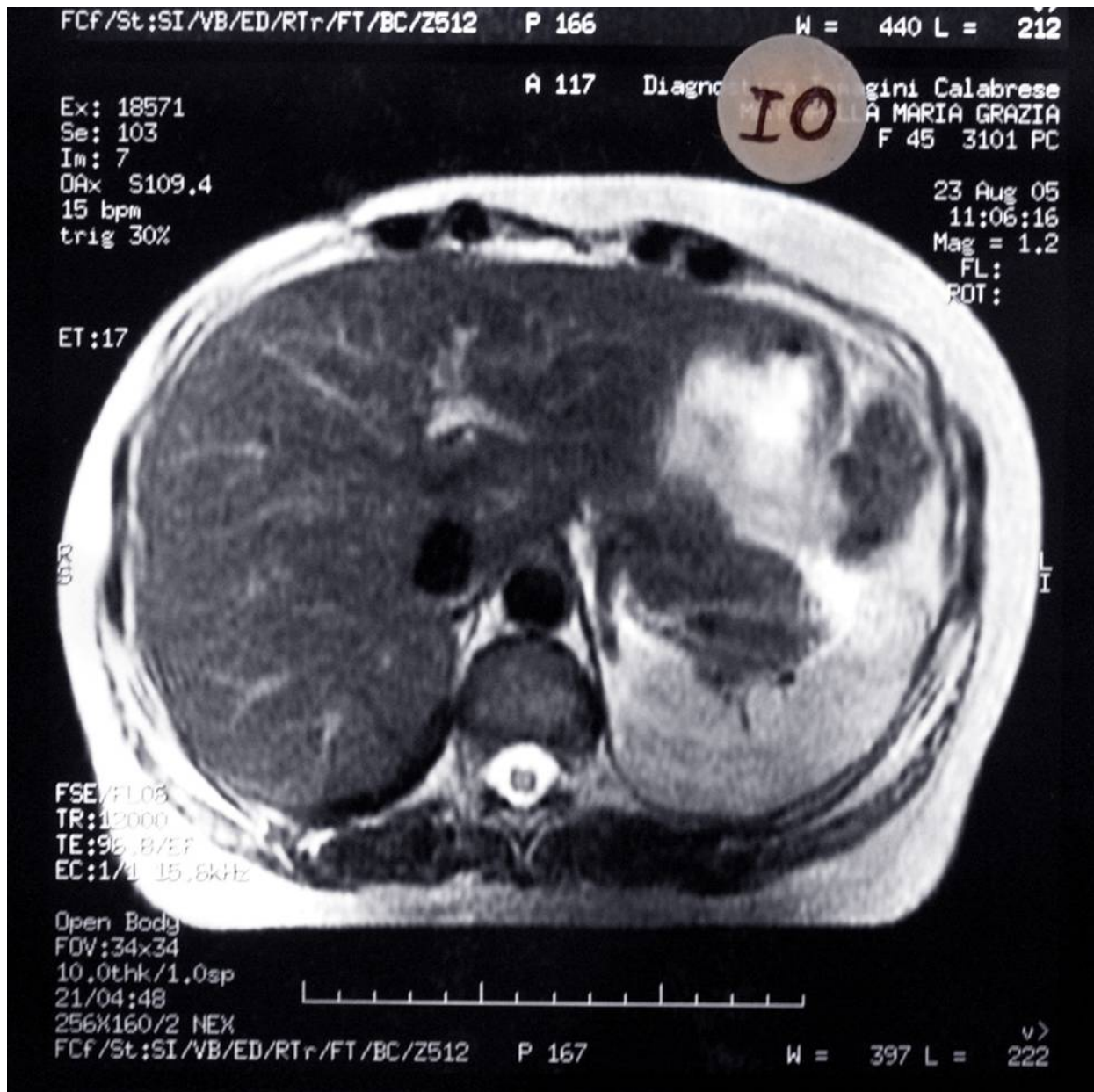


Fig. 13

## 2 NUOVI CASI

D.D. di anni 45 affetta da: carcinoma duttale infiltrante plurimetastatizzato. Familiarità oncologica per ca. plmonare e probabile osteosarcoma. Menarca in età fisiologica, I gravidanza a 22 anni.

21/12/99 mastectomia radicale sinistra sec. Madden

E.I. ca duttale infiltrante p T2 p N 1B Mo

Stadio IIB

4 2

linfonodi I e II livello posit 2/14

linfonodi III livello posit. 0/5



RE + + RPG - -

Prima dell'intervento un eco addome in toto e una scintigrafia ossea T.B. avevano escluso secondarietà. All'intervento segue chemioterapia adiuvante con Adriamicina per tre cicli e poi con CMF per quattro cicli effettuati da gennaio a luglio 2000; inoltre ha praticato LH – RH analoghi per 2 anni, oltre a Tamoxifene 20 mg assunto ininterrottamente da gennaio 2000 a gennaio 2005, epoca in cui è stato sostituito da Arimedex per riferita alopecia. Da gennaio 2000 a gennaio 2005 controlli sempre negativi per ripresa di malattia.

Nel febbraio 2005 evidenza clinica di grosso nodulo in sede di cicatrice chirurgica per cui si effettua una ecografia il 4/2/05 che diagnostica: grossa formazione di 5 cm al cavo ascellare sinistro, numerose linfadenopatie in sottoclaveare sinistra.

Segue ricovero dal 12/2 al 23/2/05 che mette in evidenza (figg. da 14 a 18):

- o recidiva della parete toraco-ascellare sinistra di 5 x 6 cm in prossimità di cicatrice di mastectomia;
- o linfadenopatia in cavo ascellare sinistro; adenopatie mediastiniche multiple di dimensioni fino a 3,5 cm parzialmente confluenti;
- o metastasi polmonari, almeno due di 1,5 cm;
- o metastasi epatiche, di 3 e 1,8 cm;
- o E.I. di neoformazione ascellare sinistra: infiltrazione di ca compatibile con origine mammaria.
- o HER – 2 overespression: negativo.

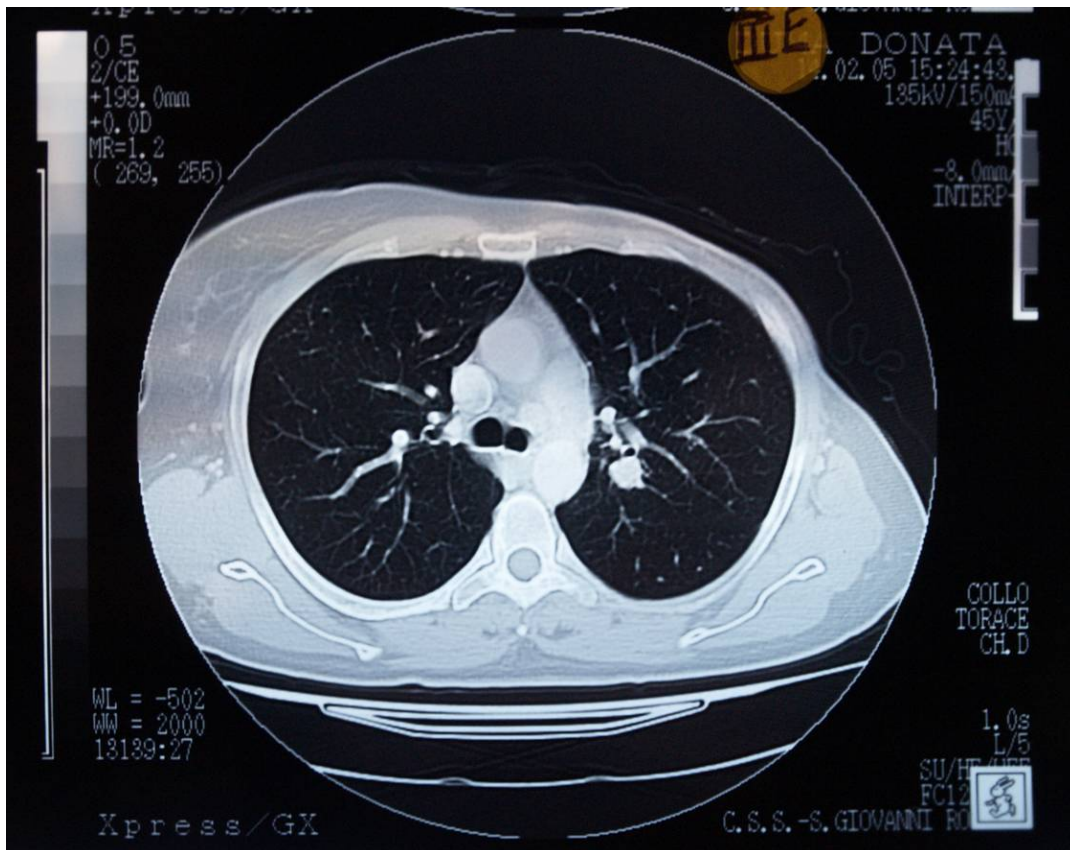


Fig. 14

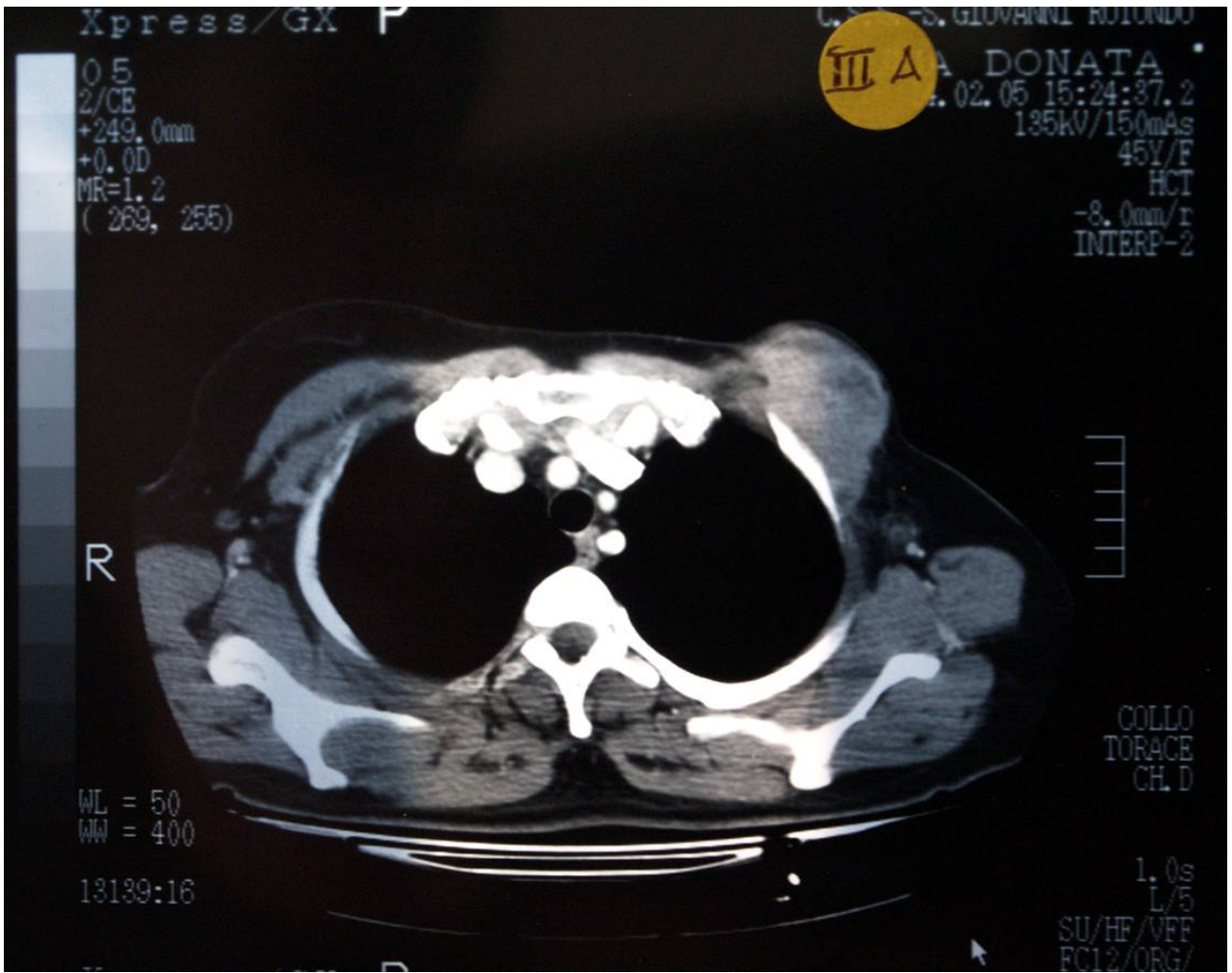


Fig. 15

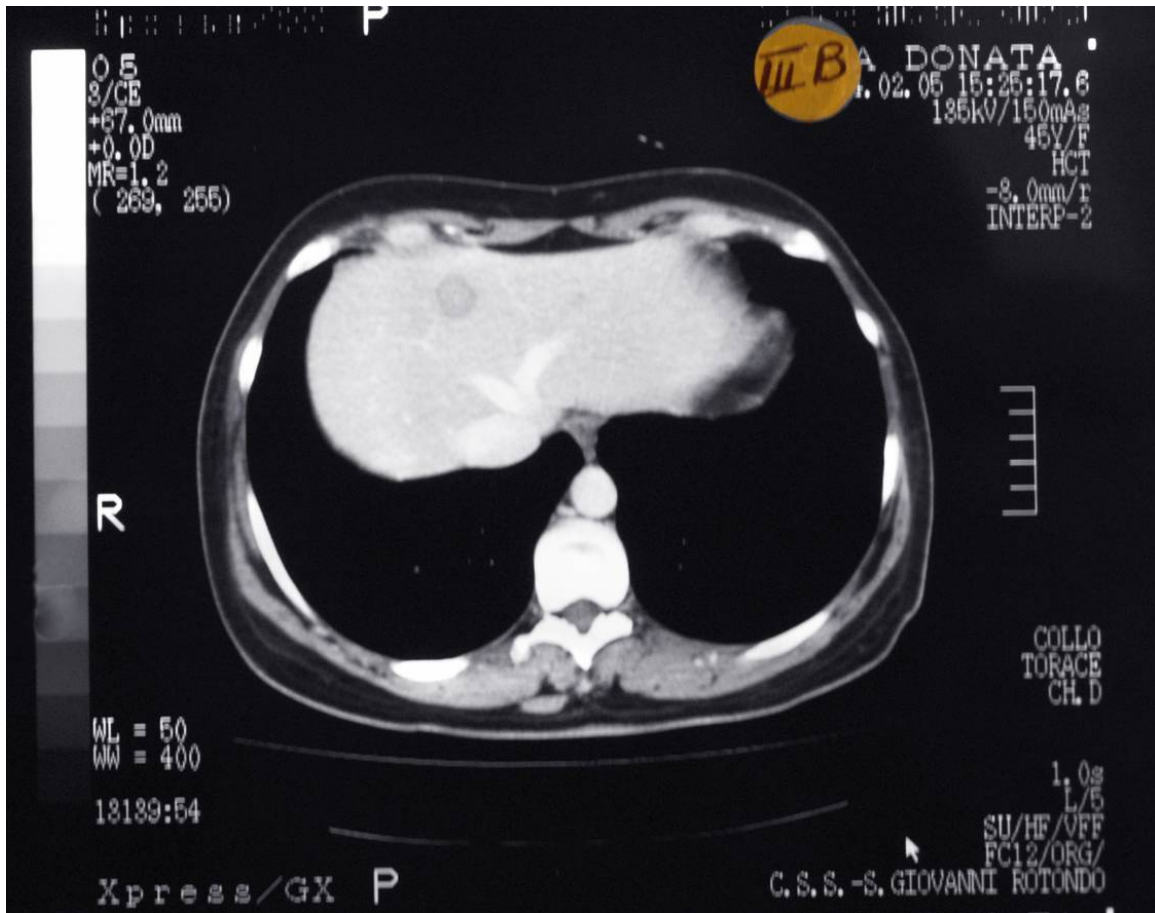


Fig. 16

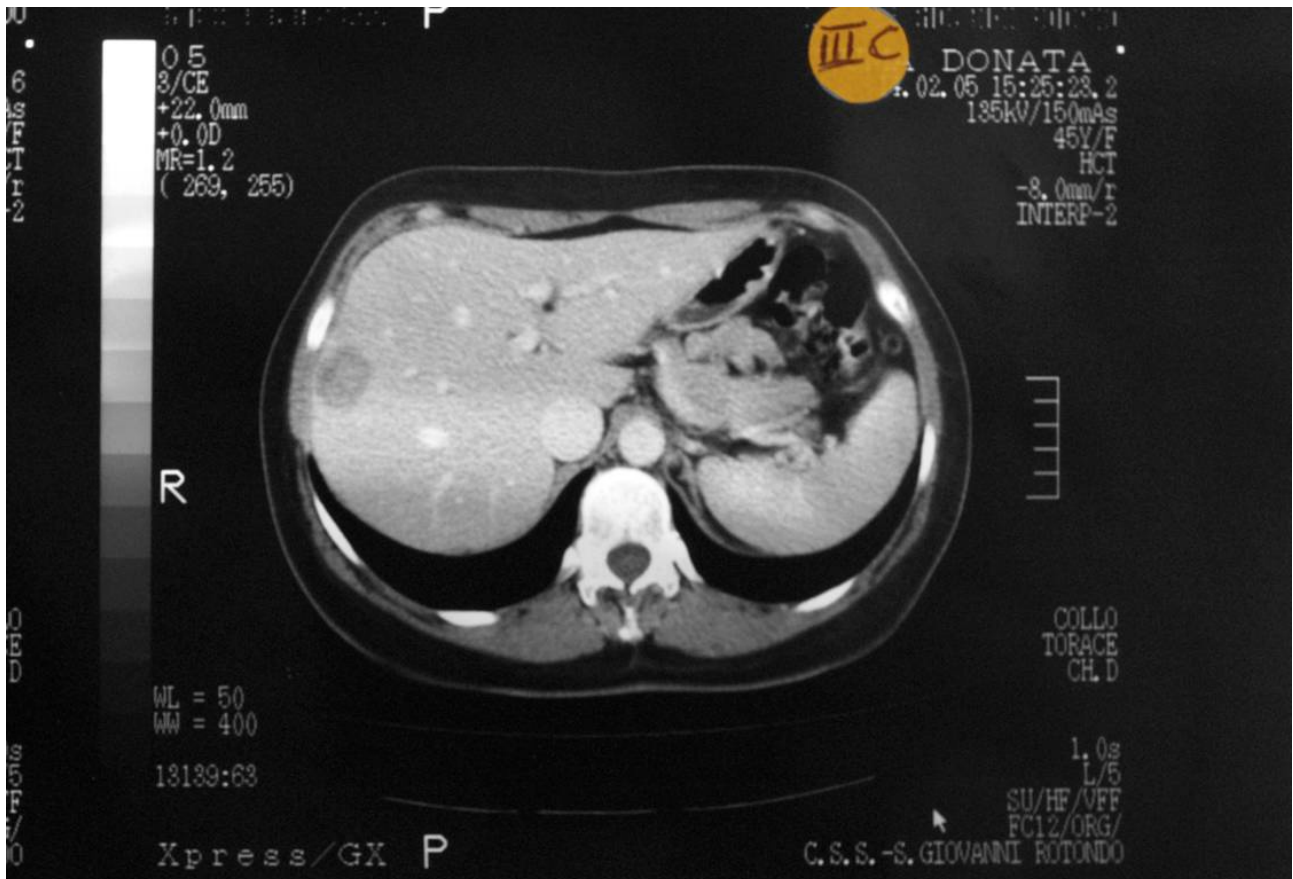


Fig. 17



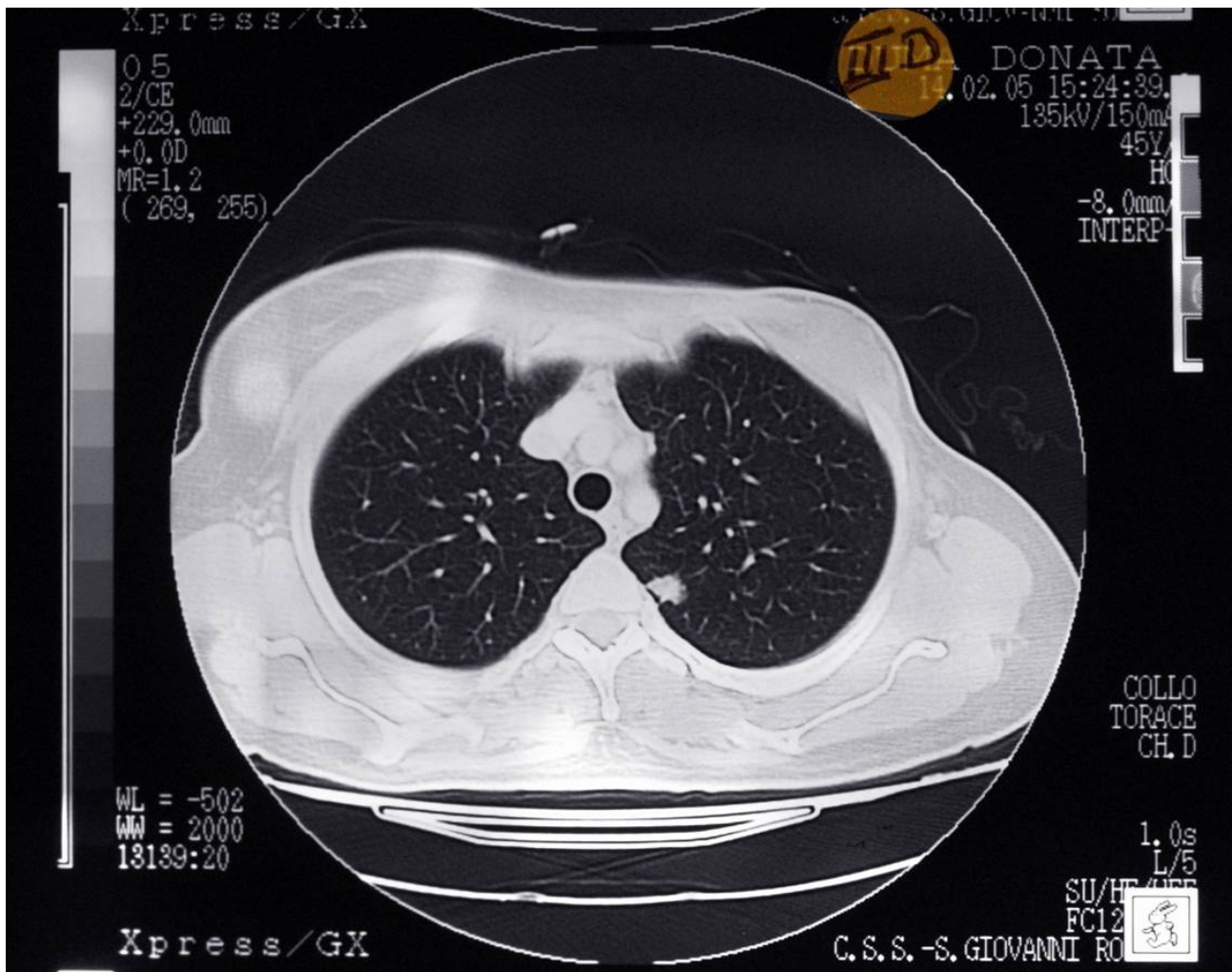


Fig. 18

In dimissione il 23/2/05 si consiglia di effettuare chemioterapia con epirubicina e vinorelbina, ma dopo qualche giorno la paziente decide di adottare il MDB.

Nei mesi successivi la paziente effettua solo alcuni controlli ematologici, peraltro sostanzialmente nella norma, e finalmente, il 21/9/05 TAC e T.B. di controllo che recita (figg. dalla 19 alla 23):

- o pressoché completamente scomparsa la tumefazione segnalata alla parete toracica anteriore sinistra;
- o scomparse le linfoadenopatie del cavo ascellare sinistro;
- o scomparse le linfoadenopatie mediastiniche;
- o non più apprezzabili le lesioni focali del lobo polmonare superiore sinistro;
- o nettamente ridotte le due lesioni secondarie epatiche; sono ancora evidenti due minute aree focali del lobo sinistro, troppo piccole per essere tipizzate;
- o non alterazioni degli altri organi addominali parenchimali, non adenopatie retroperitoneali.

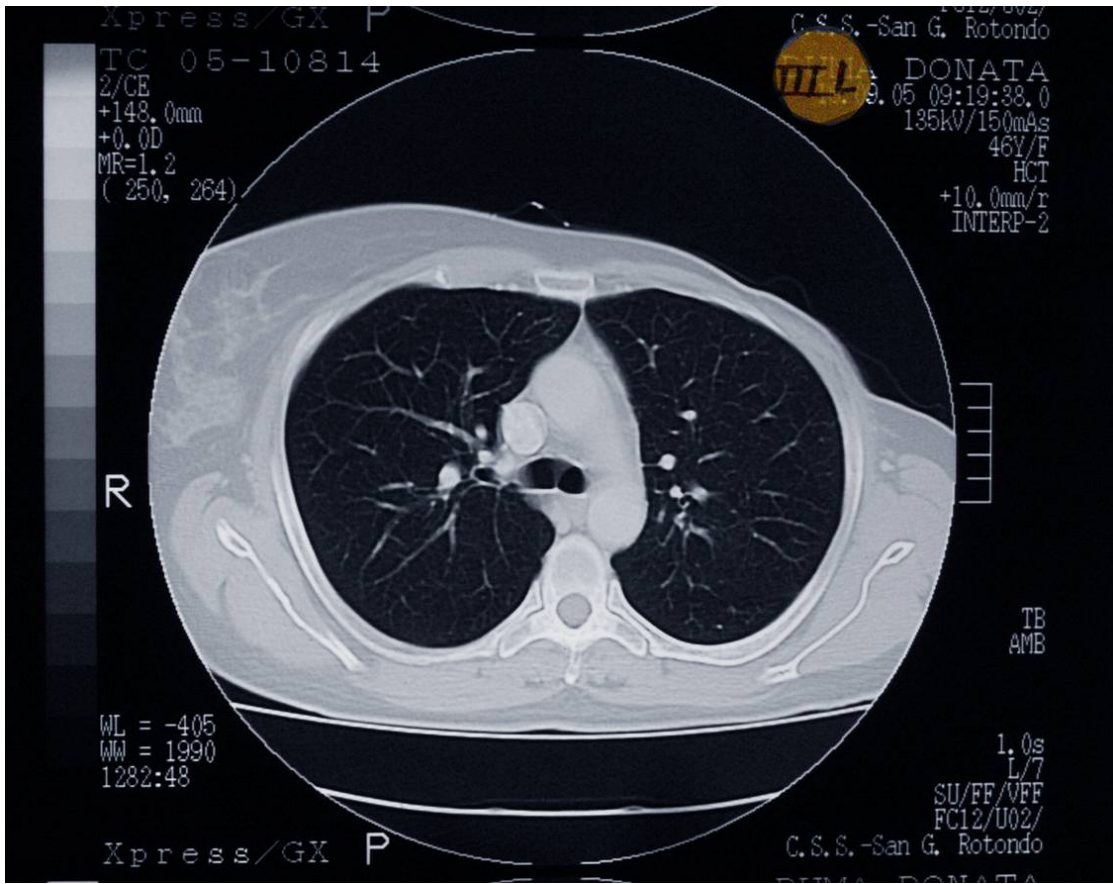


Fig. 19

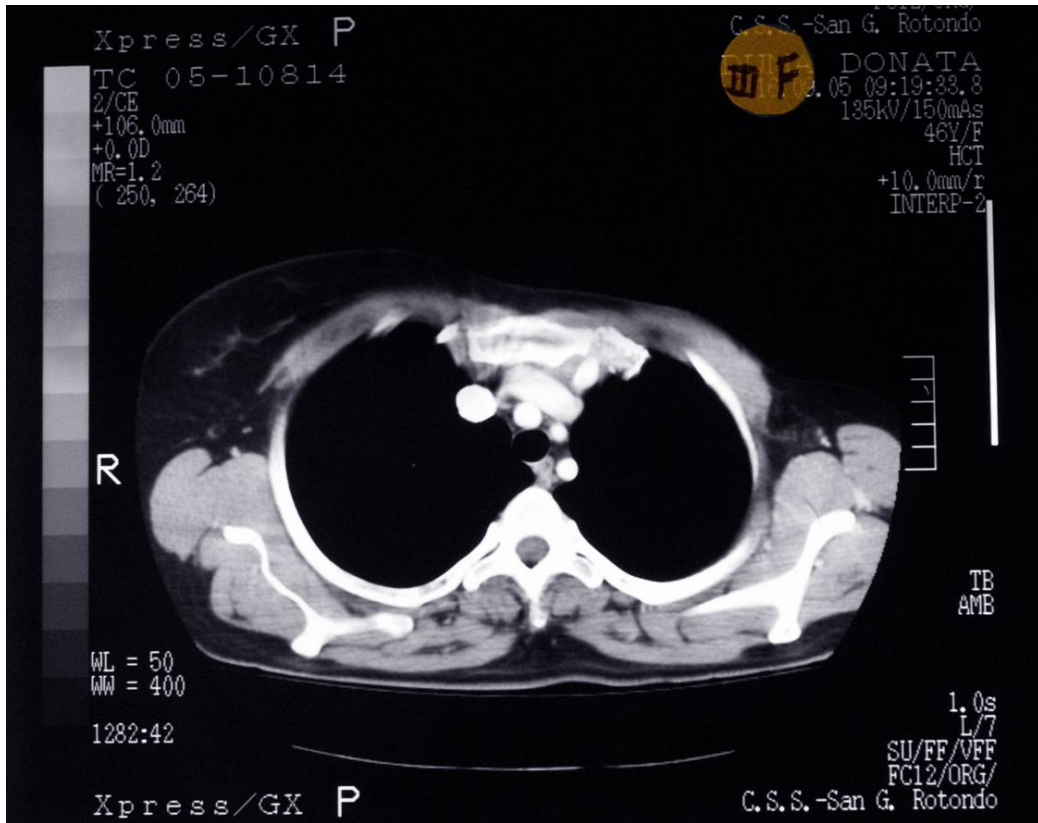


Fig. 20

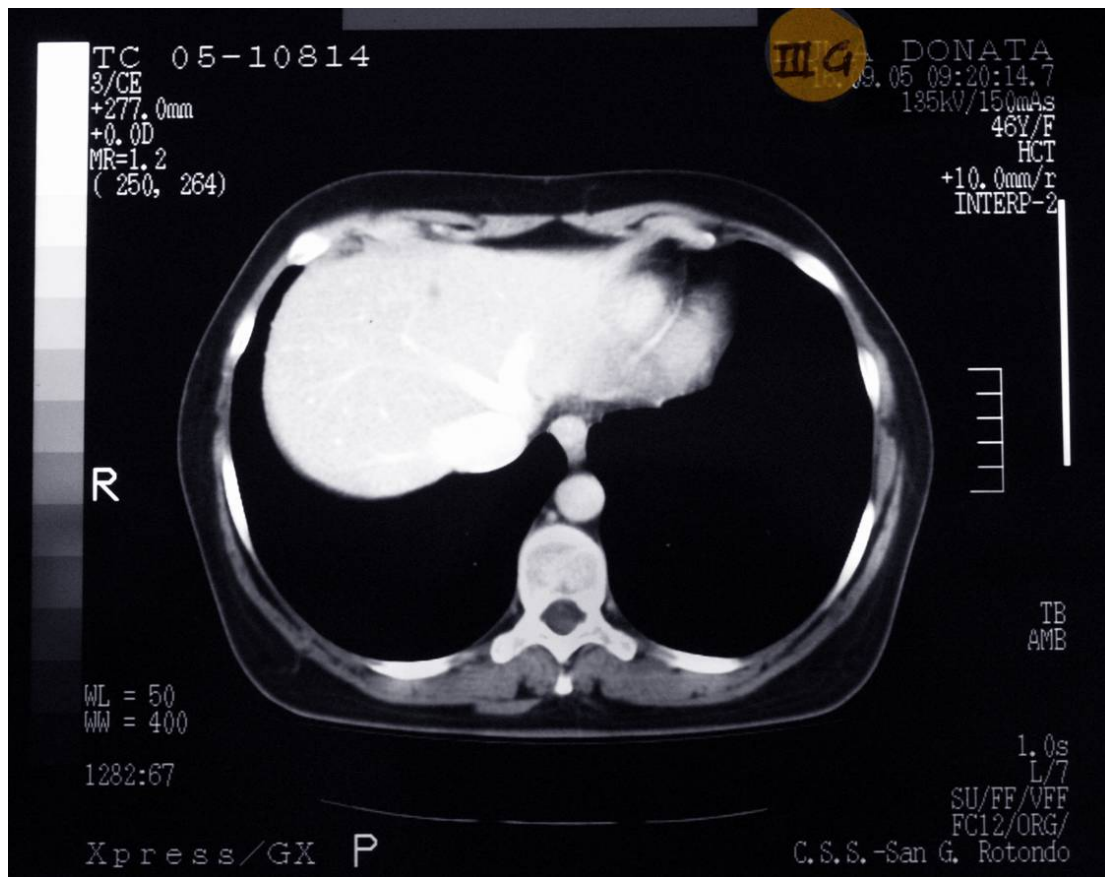


Fig. 21



Fig. 22



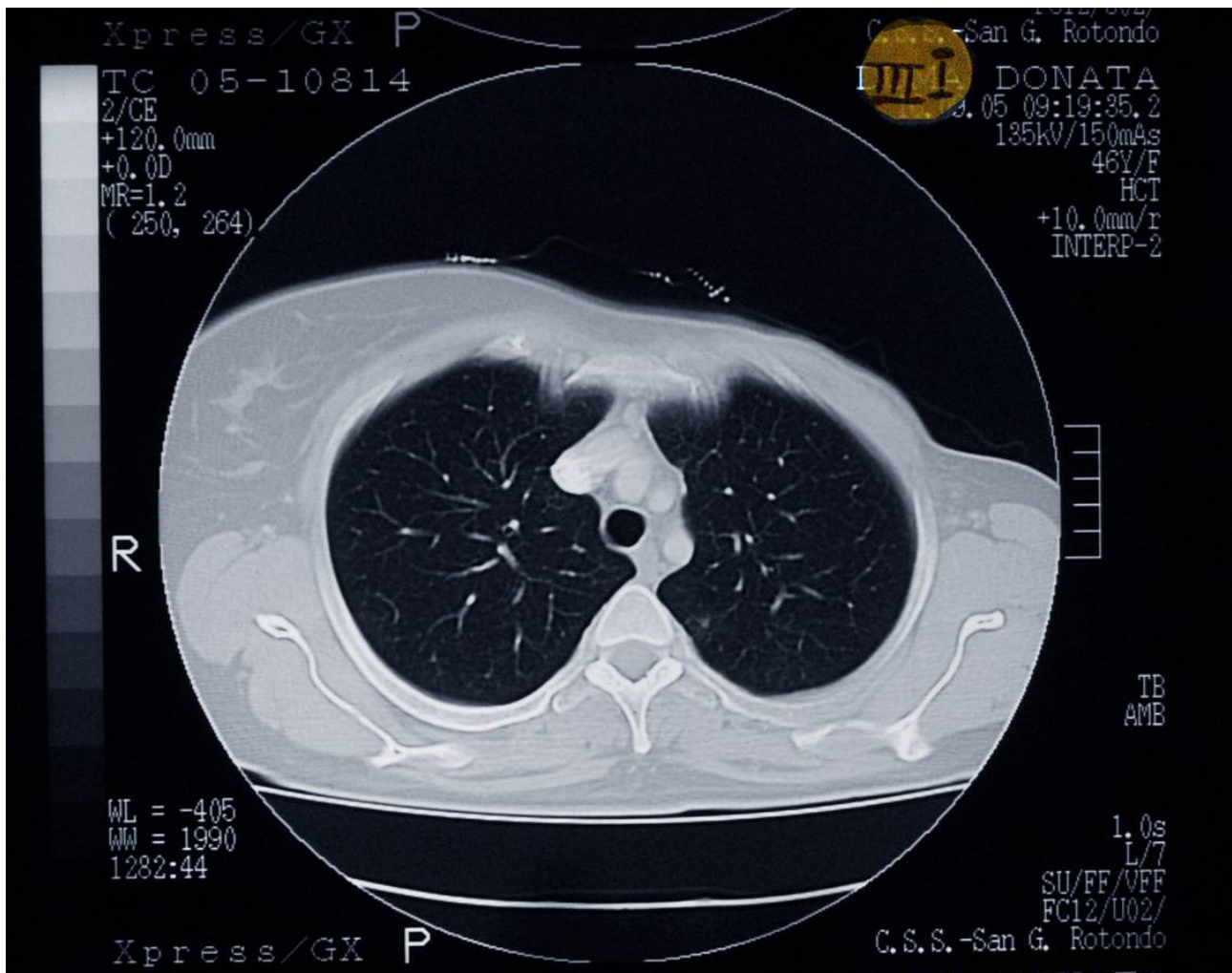


Fig. 23

Nel periodo in cui è stata sottoposta a MDB, la paziente ha potuto agevolmente condurre la sua doppia attività lavorativa, di casalinga e colf, anche perché la qualità di vita, ab initio già discreta, è ulteriormente migliorata. Le evidenze cliniche strumentali, poi, per una terapia biologica, non citotossica, e in tempi così brevi sono veramente eccezionali.

P.G.C. di anni 52.

Diagnosi: liposarcoma pleomorfo retroperitoneale infiltrante la vescica, con metastasi linfonodale inguinale.

Anamnesi Familiare: padre deceduto per neoplasia polmonare; una sorella deceduta per liposarcoma pelvico.

Anamnesi fisiologica e Anamnesi patologica remota: nulla di patologico se si eccettua una storia di ipertensione arteriosa.

Anamnesi patologica prossima: nel giugno '97 asportazione di massa pelvica in toto con isteroannessiectomia bilaterale. (E.I. LIPOSARCOMA PLEOMORFO). Durante l'intervento si verifica contaminazione della cavità peritoneale per rottura della capsula tumorale e fuoriuscita

di materiale neoplastico. La paziente viene quindi sottoposta a sei cicli di polichemioterapia con adriamicina e decarbasina terminati il 5/12/97.

Nell'ottobre 2000 recidiva locale e secondo intervento con asportazione di massa pelvica in fase iliaca destra inglobante vasi iliaci e fascio otturatorio.

(E.I. SARCOMA ALVEOLARE DELLE PARTI MOLLI)

Segue nuova polichemioterapia per quattro cicli, al termine dei quali viene effettuata ristadiazione e riscontrata una ulteriore massa pelvica recidivante.

Nel giugno 2001, terzo intervento di exeresi della massa pelvica, cui segue, nell'ottobre 2001, radioterapia per sessantasei giorni.

In confronto con l'esame del 1/8/01 si rileva:

4/2/02 TAC addome: ... incremento delle dimensioni della formazione espansiva solida a contorni policiclici rilevata nel piccolo bacino a sinistra tra la parete postero-laterale della vescica e l'ala iliaca, misura 8,5x4,5 cm, cui disloca e comprime l'adiacente parete vescicale e l'uretere di questo lato; in alcuni punti non è chiaramente individuabile un piano di clivaggio tra la massa e la parete vescicale. Immodificata risulta anche l'altra neoformazione disomogeneamente ipodensa di circa 3,5 cm in sede inguinale omolaterale (fig.24).



Fig. 24

10/4/02 TAC addome: ... lieve incremento delle dimensioni della neoformazione rilevata nel piccolo bacino a sinistra tra ala iliaca e parete postero-laterale sinistra della vescica, che misura 10 x 5 cm. (...) persiste a sinistra moderata idroureteronefrosi determinata dalla compressione da parte della massa sopra descritta della porzione distale dell'uretere. Il retto appare deviato verso destra e parzialmente compresso. È sempre riconoscibile nella regione inguinale interna sinistra area disomogeneamente ipodensa di 4 cm (fig.25).

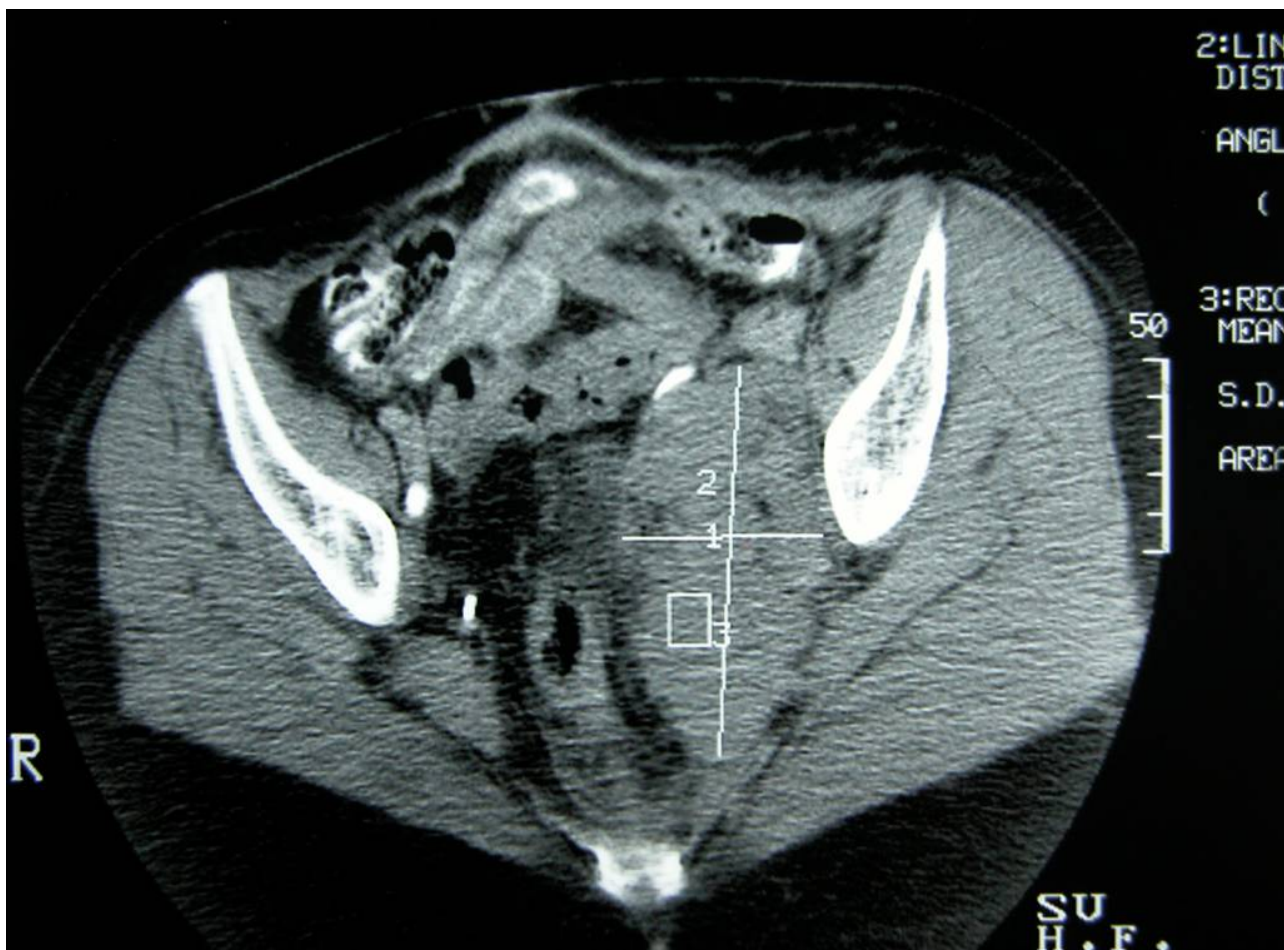


Fig. 25

Nel maggio-giugno 2002 consulto multidisciplinare di oncologia – Sarcoma meeting dell'I.E.O. di Milano «Presa in considerazione l'estensione della malattia con coinvolgimento della pelvi, viene esclusa l'opzione chirurgica. Si consiglia ulteriore chemioterapia».

Luglio 2002: dai medici curanti viene esclusa l'ipotesi di ulteriore chemioterapia per le condizioni della paziente e per le esperienze precedenti, in linea anche con i dati della letteratura.

12/7/02 RMN addome superiore e inferiore: ... grossolana neoformazione misurante 11 x 11 cm che si estende all'ala iliaca sinistra, alla parete postero laterale sinistra della vescica e medialmente supera la linea mediana portandosi al davanti del coccige (Fig. 26).



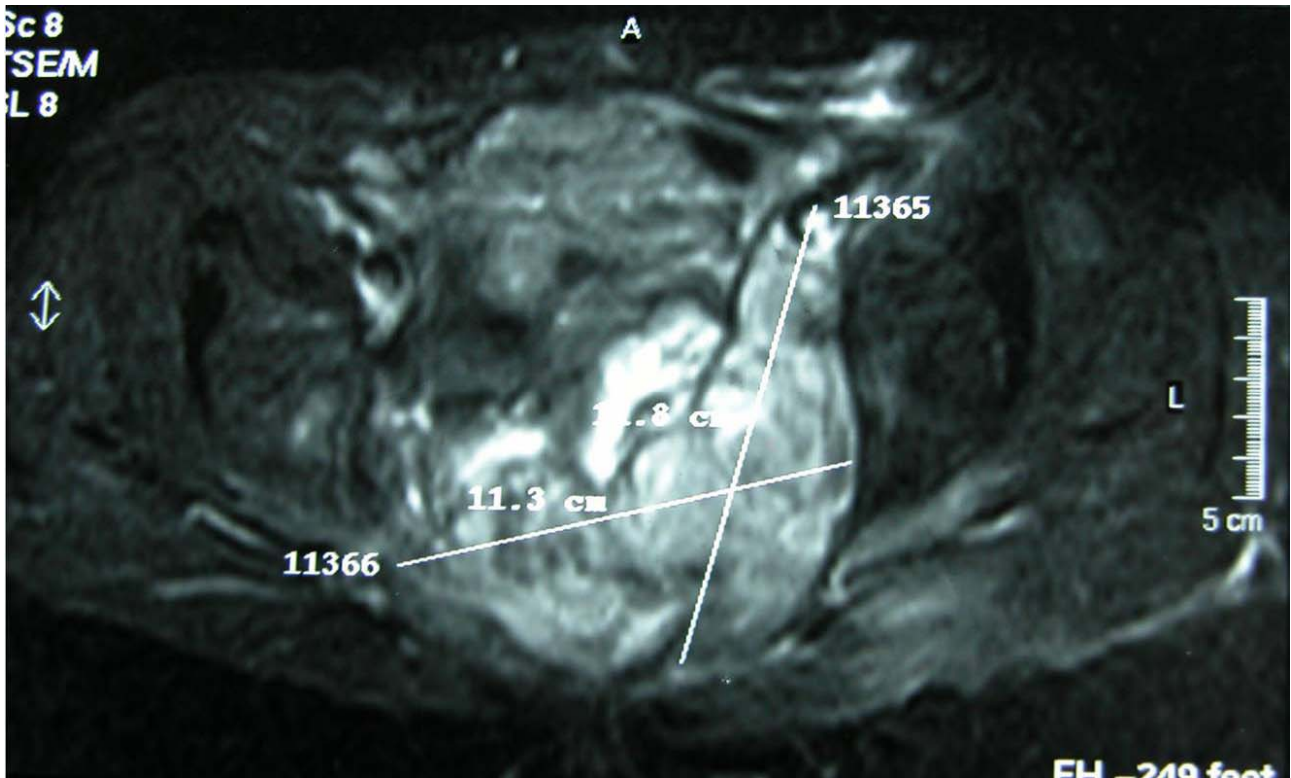


Fig. 26

Nei mesi successivi scadono progressivamente le condizioni generali della paziente che presenta anche una stranguria e pollachiuria invalidanti.

Nel novembre 2002 inizia MDB, cui segue, dopo 2-3 mesi, scomparsa della sintomatologia generale e urologica.

RMN 17/2/03: processo espansivo plurinodulare esteso dalla regione precoccigea nello scavo pleurico di sinistra fino alla parete posteriore laterale della vescica e risulta mal dissociabile dalle strutture ad essa contigue; rispetto a precedente controllo del luglio 2002 lieve riduzione volumetrica (fig.27).

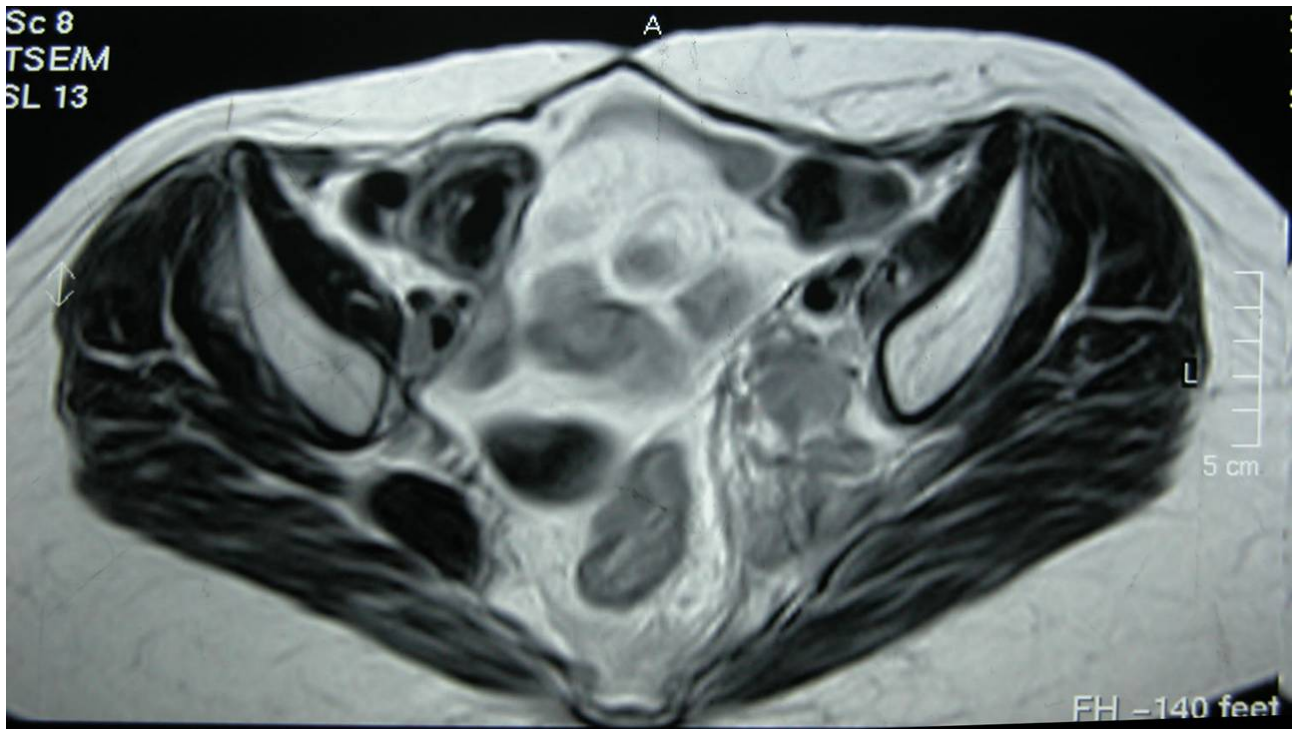


Fig. 27

RMN 11/7/03: rispetto ad esame del 12/7/03 sensibile riduzione della massa pelvica che attualmente ha diametro massimo di 8,5 cm e si estende dall'ala iliaca di sinistra fino alla parete postero-laterale sinistra della vescica che non appare infiltrata; non linfonodi nelle regioni inguinali (fig.28).

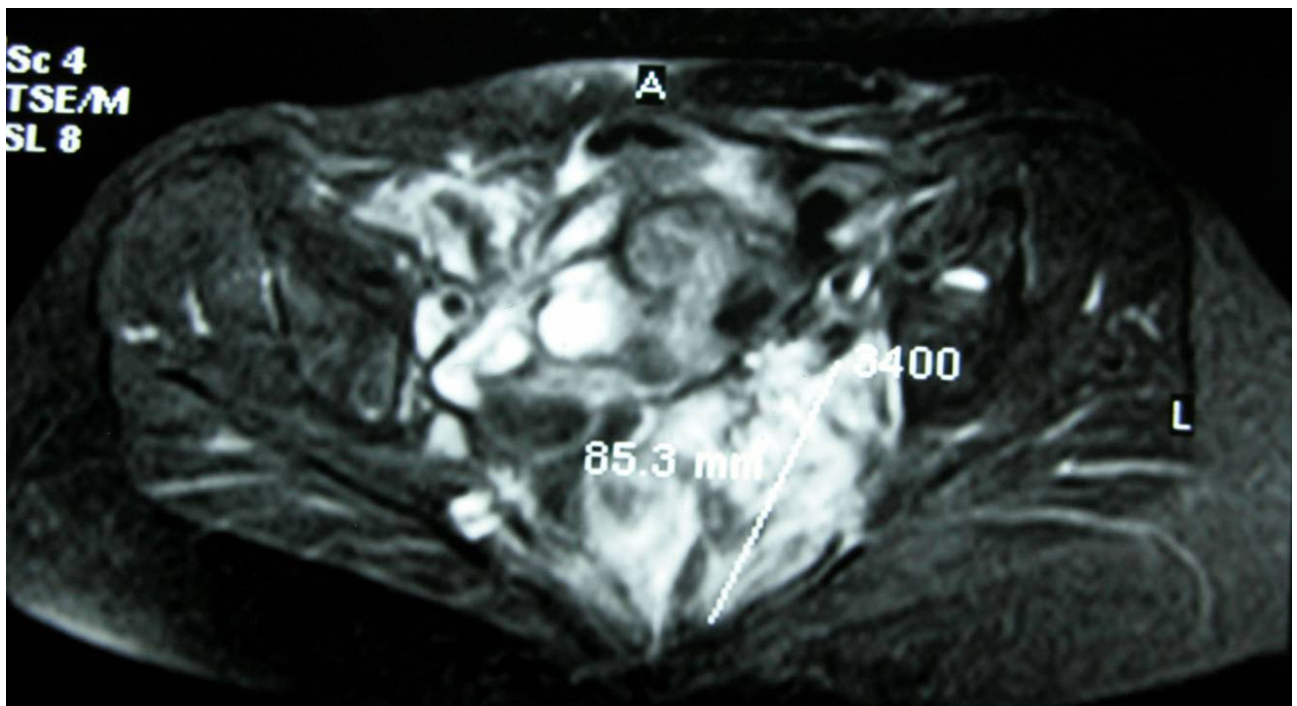


Fig. 28

RMN 16/1/04; ulteriore modesta riduzione delle dimensioni della neoformazione nel versante posteriore sinistro del piccolo bacino di dimensioni del grand'asse di 7,7 cm.



Fig. 29

Considerazioni cliniche attuali ottime, in totale assenza di sintomi generali e/o urinari. Il liposarcoma pleomorfo da cui è affetta la signora P.G.C. è stato trattato, in accordo con la strategia terapeutica convenzionale, in modo multidisciplinare: 3 interventi chirurgici, 2 linee chemioterapiche, 1 ciclo di radioterapia; alla fine di tutto il percorso è residua una massa infiltrante la parete laterale sinistra della vescica e una massa linfonodale inguinale sinistra giudicate non trattabili ulteriormente con terapie convenzionale, e in evidente evoluzione volumetrica.

Il trattamento con MDB ha ridotto una inversione della tendenza evolutiva provocando la scomparsa della massa inguinale, la riduzione sensibile delle dimensioni della massa adiacente alla parete posteriore sinistra della vescica che non appare infiltrata.

Trattandosi di una terapia biologica, non citotossica, questo risultato ci sembra eccezionale.

Nei mesi successivi, però, si verifica una evenienza anomala: la prolattinemia, finora mantenuta ai livelli minimi della norma in trattamento con cabergolina, sale inopinatamente a livelli esponenziali (20-30 volte superiori alla norma).

Varie consulenze specialistiche, RM dell'encefalo, notevole aumento di dosaggio della cabergolina, aggiunta di bromocriptina non riescono a limitare il fenomeno; contemporaneamente si assiste alla riduzione-inversione della tendenza involutiva delle lesioni, ricompare la metastasi inguinale sinistra, la lesione principale reinfiltra la vescica e si



incrementa volumetricamente anche se in misura molto più modesta rispetto al periodo della chemioterapia, pre-MDB, misurando attualmente circa 4 x 6 cm.

In effetti una TAC addome del 7/3/05 rileva: presenza di tessuto denso nella fossa paravescicale sinistra che prende rapporti infero laterale sinistra della vescica e si estende in sede perirettale e perivaginale; concomitano molti linfonodi pararettali, inguinali, iliaci interne e paracolici.

RMN addome del 26/4/05: in paravescicale inferiore neoformazione ovalare di 5 cm a contorni irregolari che aderisce e infiltra la parete vescicale e si estende in basso inflobando la portio, la cupola vaginale e il retto; coesiste notevole distensione delle anse intestinali e dilatazione delle cavità colico-fieliche di entrambi i lati; in sede inguinale destra conglomerato linfoghiandolare di 4 cm.

Eco addome del 12/5/05: discreta dilatazione della pelvi renale sui (10 mm) correlabile alla neoformazione paravescicale inferiore sinistra che aderisce e infiltra la vescica.

Eco addome 8/9/05: in regione paravescicale inferiore sinistra neoformazione ovalare solida, disomogenea, a contorni irregolari, infiltrante la parete vescicale (diam. 63 x 40).

Ci sembra di poter concludere che la terapia Di Bella ha esplicitato:

- o ottimo effetto antitumorale a bassi livelli di PROLATTINA;
- o minore efficacia quando la PRL è aumentata vertiginosamente per motivi ancora in corso di verifica.

Ciò in sintonia con la ratio del MDB.