

# ECOM 1/2

Gennaio-  
Dicembre  
2009

## Educazione Continua in Oncologia Medica

### Comitato di Redazione Scientifica

Giorgio Cruciani  
Luciano Isa  
Giorgio Lelli  
Rodolfo Mattioli  
Giovanni Rosti  
Guido Tuveri

**Presidente CIPOMO**  
Giorgio Cruciani

**Direttore Responsabile**  
Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

**Edizione**  
Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
E-mail: info@pacinieditore.it  
www.pacinimedica.it

**Dept Marketing Pacini Editore Medicina**  
Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255  
atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini  
Sales Manager  
Tel. 050 3130218  
fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori  
Customer Relationship Manager  
Tel. 050 3130217  
mmori@pacinieditore.it

**Editorial Office**  
Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224  
lcastelli@pacinieditore.it

**Stampa**  
Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

Medicina e Chirurgia, fascicolo 1-2/2009  
Periodico semestrale. Autorizzazione Tribunale  
di Pisa n. 23 del 12/12/1998

**Due casi di tubercolosi ossea che simulavano la presenza di neoplasie maligne primitive o metastatiche vertebrali: importanza di una corretta diagnosi differenziale**

J. Giuliani, B. Urbini, F. Spaggiari, A. Schirone, S. Sala, E. Fainardi, M. Libanore, L. Massari, G. Maida, I. Nenci, G. Zoli, G. Lelli

1

**Il mesotelioma peritoneale: localizzazione poco comune o diversa entità clinica?**

F. Carrozza, M. Montanari, C. Baroncini, F. Monduzzi, A. Spina, G. Cruciani

5

**Carcinoma mammario metastatico: progressione cerebrale dopo remissione duratura di malattia localmente avanzata e metastasi viscerali**

C. Trapuzzano, L. Imperatori, C. Cappelletti, G. Laici, P. Lippe, T. Tamburano, R. Mattioli

10





# DUE CASI DI TUBERCOLOSI OSSEA CHE SIMULAVANO LA PRESENZA DI NEOPLASIE MALIGNHE PRIMITIVE O METASTATICHE VERTEBRALI: IMPORTANZA DI UNA CORRETTA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

J. Giuliani<sup>1</sup>  
B. Urbini<sup>1</sup>  
F. Spaggiari<sup>1</sup>  
A. Schirone<sup>1</sup>  
S. Sala<sup>2</sup>  
E. Fainardi<sup>3</sup>  
M. Libanore<sup>4</sup>  
L. Massari<sup>5</sup>  
G. Maida<sup>6</sup>  
I. Nenci<sup>7</sup>  
G. Zoli<sup>8</sup>  
G. Lelli<sup>1</sup>

## Descrizione dei casi clinici

### Caso 1

Presentiamo il caso di un uomo pakistano di 51 anni, in Italia solo da pochi mesi, trasferito c/o nostro Reparto di Degenza di Oncologia per la prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico in paziente in cui una recente TC del rachide cervicale, effettuata in seguito alla comparsa di cervicalgia con marcata contrattura muscolare, aveva evidenziato una lesione osteolitica del dente e del soma di C2, con frammenti che si proiettavano nel canale midollare e interruzione del canale posteriore del soma di C3. Era stato quindi posizionato collare tipo Philadelphia. La TC cerebrale aveva dato esito negativo.

### Caso 2

Si tratta del caso di un uomo nigeriano di 45 anni. Da marzo 2008 era stato seguito c/o l'Ospedale S. Anna di Ferrara per la comparsa di una massa rinofaringea e linfadenopatia cervicale dx. Aveva perciò eseguito un'endoscopia (positiva per massa rinofaringea), agoaspirato del linfonodo laterocervicale dx (campione acellulare) e biopsia rinofaringea (istologia compatibile con adenoidite); successivamente il paziente era stato ricoverato in seguito all'accentuazione di un quadro neurologico subacuto inizialmente caratterizzato da sindrome cordonale posteriore, nell'ambito di una pre-esistente sindrome atassica-ipostenica ad esordio concomitante a riscontro di linfadenopatia dolorosa laterocervicale destra. Durante il ricovero il paziente aveva eseguito una TC collo-torace-addome superiore (presenza di tessuto neoformato con aspetti colliquativi ipodensi a livello del rinofaringe, aspetti osteolitici del corpo dell'epistrofeo e dell'arco posteriore dell'atlante, imbottimento dei tessuti molli in sede pre-vertebrale in D3-D4 con ampia osteolisi loco-regionale, presenza di tessuto neoformato a livello dei muscoli dorso-lombari con osteolisi dell'arco e del corpo verosimilmente di L3) e RM cervico-dorsale (presenza di 2 grosse lesioni secondarie verosimilmente di natura neoplastica situate a livello C1-C2 e D4-D5; tra queste la prima appariva l'estensione di una massa espansiva a sede parafaringea destra, mentre la seconda sembrava una vera e propria lesione replicativa). In ragione di tale quadro il paziente ci era quindi stato trasferito al fine di completare lo staging diagnostico.

## Attuali conoscenze del problema clinico

La tubercolosi spinale (morbo di Pott o spondilite tubercolare), specie nella forma a localizzazione vertebrale, rappresenta una rara e pericolosa manifestazione della tubercolosi extra-

<sup>1</sup> U.O. Oncologia Clinica,

<sup>2</sup> Servizio di Radiologia Ospedaliera,

<sup>3</sup> U.O. Neuroradiologia,

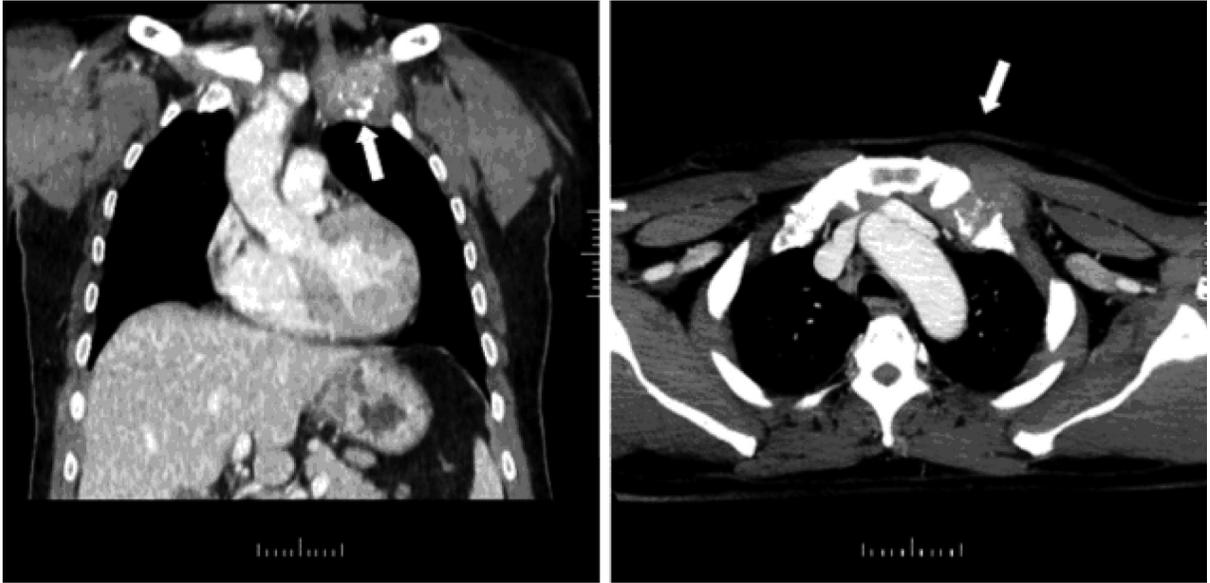
<sup>4</sup> U.O. Malattie Infettive,

<sup>5</sup> U.O. Ortopedia e Traumatologia,

<sup>6</sup> U.O. Neurochirurgia,

<sup>7</sup> U.O. Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara;

<sup>8</sup> U.O. di Medicina Interna, Distretto di Cento, Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



**Figura 1**

Caso 1: immagine TC che evidenzia la presenza di neoformazione della clavicola sinistra con tumefazione dei tessuti molli.

polmonare; sebbene si tratti di una patologia rara, negli ultimi anni nei paesi industrializzati, in parte a causa dell'incremento dell'immigrazione dai paesi sottosviluppati ed in parte per l'aumentato numero di individui immunodepressi, si sta assistendo ad un progressivo incremento di osteomielite tubercolare. Il quadro clinico può variare da una precoce e non specifica sintomatologia a quadri di grave sintomatologia neurologica fino alla morte, dovuta all'instabilità della giunzione cranio-

cervicale e alla compressione del midollo spinale<sup>1</sup>. I sintomi più frequenti sono dolore a livello occipitale e del collo (90%), tetraplegia (40%), sintomi sensitivi (40%), sensazione di rigidità al collo (30%) e disfunzione urinaria (20%)<sup>2</sup>. Nella colonna vertebrale, l'infezione tubercolare può attraversare i dischi intervertebrali fino a coinvolgere più corpi vertebrali, estendendosi anche nei tessuti molli, dove può determinare la formazione di ascessi freddi<sup>3</sup>.

Dobbiamo poi tenere conto delle numerose patologie da considerare nella diagnosi differenziale. Innanzitutto bisogna considerare i carcinomi metastatici (tumori della regione testa-collo, polmone, rene, prostata, tiroide, tratto gastro-intestinale e mammella); ricordiamo anche i casi in cui il tumore primitivo rimane occulto. Infine, nella diagnosi differenziale, citiamo anche il mieloma multiplo, i linfomi di Hodgkin e non Hodgkin e gli altri tipi di infezioni (generalmente da stafilococchi)<sup>4</sup>. Nella diagnosi, oltre alla biopsia con l'esame istologico, hanno importanza gli esami strumentali, come la TC e la RM, che possono presentare dei quadri di distruzione ossea con interessamento anche dei tessuti molli adiacenti<sup>5-7</sup>.

La terapia della tubercolosi ossea prevede il trattamento della malattia di base con farmaci anti-tubercolari<sup>8</sup>.



**Figura 2**

Caso 2: immagine RM che evidenzia la presenza di lesioni ossee neoformate di tipo sostitutivo a carico di C1-C2 e D4-D5 che si estendono in sede intracanalicolare con formazione di una massa extra-durale.

### Possibili opzioni del percorso diagnostico-terapeutico

Nella conduzione clinica dei casi dei pazienti in questione l'unica opzione possibile, prima

di iniziare una qualunque terapia eziologica (anche di tipo oncologico), è di ottenere una definizione istologica ed una stadiazione completa della malattia di base, visto anche il notevole numero di patologie coinvolte nella diagnosi differenziale.

## Iter diagnostico e percorso terapeutico

### Caso 1

Durante la degenza c/o nostro Reparto di Oncologia il paziente è stato sottoposto a scintigrafia scheletrica T-B (intensi iperaccumuli a carico dei primi metameri del rachide cervicale, articolazione sternoclaveare sinistra e prima articolazione sterno-costale omolaterale) e TC torace-addome completo (grossolana neoformazione della clavicola sinistra con tumefazione dei tessuti molli e presenza inoltre di alcune tumefazioni linfonodali in corrispondenza della loggia del Baretty). Il paziente è stato perciò sottoposto ad artrodesi e stabilizzazione posteriore occipito-C3-C4-C5 e in un secondo tempo ad ulteriore intervento di toracosopia sx e biopsia della neoformazione ad estrinsecazione dalla regione clavicolare (essendo la lesione tutta anteriore). Il risultato dell'esame istologico ha messo in evidenza la presenza di processo flogistico cronico granulomatoso-epitelioideo necrotizzante con cellule giganti perinucleate, di possibile eziologia tubercolare. Nel frattempo, sospettando un'infezione tubercolare, è stato effettuato PPD test che ha dato risultato positivo.

Il paziente è stato quindi trasferito c/o U.O. di Malattie Infettive, dove ha iniziato la terapia antitubercolare endovenosa con rifampicina 600 mg/die, isoniazide 250 mg/die, etambutolo 1,5 g/die (500 mg x 3) e ciprofloxacina 800 mg/die (400 mg x 2). Dopo circa due settimane il paziente veniva trasferito c/o U.O. Medicina Interna dove ha continuato il trattamento per via orale con rifampicina 600 mg/die, isoniazide 400 mg/die (200 mg x 2), etambutolo 1200 mg/die (600 mg x 2) e ciprofloxacina 1,5 g/die (750 mg x 2). Tale trattamento dovrebbe continuare per circa 12-18 mesi.

### Caso 2

All'ingresso c/o nostro Reparto di Degenza il paziente mostrava una sindrome midollare con paraparesi iporefflessica e ipotonica degli arti inferiori; il paziente era inoltre portatore di collare tipo "Philadelphia". È stata perciò completata la stadiazione di malattia con una scintigrafia scheletrica T-B (alcuni iperaccumuli focali sospetti per secondarismi a

livello di C1-C2 e D4-D5, altri iperaccumuli allo sterno e al soma di C7) e RM dorso-lombo-sacrale (un'ulteriore lesione replicativa a livello di L2 con formazione di una massa paravertebrale che impegna i tessuti molli, oltre ad una massa a livello di L5). Inoltre, in ragione della prima biopsia non diagnostica del rinofaringe si è deciso di effettuare nuovamente una biopsia del rinofaringe che ha confermato la diagnosi istologica della precedente biopsia. Nel frattempo sono stati effettuati il PPD-test, che ha dato esito negativo, ed il test del Quantiferon, risultato poi positivo. Il test per l'HIV era negativo. Dopo discussione collegiale, vista la necessità di una definizione istologica della malattia al fine di impostare una corretta terapia, si è deciso di effettuare una biopsia della lesione a livello di L2, che il paziente ha effettuato in regime di anestesia generale. Il risultato istologico della biopsia ha evidenziato la presenza di processo flogistico cronico granulomatoso epitelioideo necrotizzante. La conferma dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* è pervenuta dall'esame colturale del materiale proveniente dal tessuto biopsiato a livello lombare. Il paziente è stato quindi trasferito c/o U.O. di Malattie Infettive, dove ha iniziato la terapia antitubercolare endovenosa con rifampicina 600 mg/die, isoniazide 250 mg/die, etambutolo 1,5 g/die (500 mg x 3) e ciprofloxacina 1,5 g/die per via orale (750 mg x 2). Successivamente è stato trasferito c/o una struttura di lungodegenza con lo stesso tipo di terapia. Dopo pochi giorni però il paziente ha iniziato a sviluppare iperpiressia e a causa di un decadimento delle condizioni generali è stato nuovamente trasferito c/o U.O. di Malattie Infettive dove ha sostituito la ciprofloxacina con la levofloxacina 1 g/die (500 mg x 2) per via endovenosa. La TC del rinofaringe-collo-torace e addome superiore evidenziava la comparsa di un addensamento parenchimale polmonare medio-apicale destro, parzialmente colliquato, presenza di tumefazione linfonodale mediastinica, oltre all'evoluzione del quadro radiologico linfonodale parafaringeo destro-prevertebrale, latero-cervicale dx e nucale con presenza di numerose raccolte, che sono state drenate (tipico aspetto "caseum"). Due settimane più tardi il paziente è deceduto per le complicanze legate alla patologia (a soli 60 giorni circa dalla diagnosi).

## Commento

I due casi da noi riportati erano sicuramente di difficile diagnosi, specie per le localiz-

zazioni vertebrali, che simulavano lesioni di tipo metastatico. A causa della singolarità dei reperti strumentali, della rapidità evolutiva e dell'assenza di esami istologici che confermassero la presunta diagnosi di patologia neoplastica, ci siamo posti da subito il problema della tubercolosi ossea nella diagnosi differenziale, considerando l'importanza di avere a disposizione l'esame istologico e colturale delle lesioni; questa attenta analisi ci ha permesso di evitare di trattare anticipatamente i pazienti con approcci terapeutici che avrebbero potuto creare seri problemi in caso di considerazioni frettolose (es. radioterapia a scopo antalgico sulle lesioni vertebrali). Tale atteggiamento, improntato alla necessità di avere a disposizione un quadro completo della situazione, rifiutando una sola diagnosi radiologica e di conseguenza evitando una sorta di "accanimento mentale" a considerare le patologie in questione obbligatoriamente di tipo "neoplastico" (ricordando che i pazienti erano giunti alla nostra osservazione ed inizialmente etichettati come affetti da neoplasia sulla base dell'imaging radiologico) ci ha portato ad una corretta diagnosi con conseguenti importanti ripercussioni sia dal punto di vista della prognosi che di trattamento della patologia.

## Bibliografia

- 1 Kanaan IU, Ellis M, Safi T, et al. *Craniovertebral junction tuberculosis: a rare but dangerous disease*. Surg Neurol 1999;51: 21-5.
- 2 Kotil K, Dalbayrak S, Alan S. *Craniovertebral junction Pott's disease*. Br J Neurosurg 2004;18:49-55.
- 3 Rosemberg A. *Ossa, articolazioni e tessuti molli*. In: Cotran RS, Kumar VK, Collins T, a cura di. *Robbins. Le basi patologiche delle malattie*, vol. II. VI edn. Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A. 2000, pp. 1158.
- 4 Engstrom JW. *Dolore alla schiena e al collo*. In: Braunwald E, Fauci SA, Kasper DL, et al, a cura di. *Harrison. Principi di Medicina Interna*, vol. I. XV edn. Milano: McGraw-Hill 2002, pp. 103.
- 5 Narlawar RS, Shah JR, Pimple MK, et al. *Isolated tuberculosis of posterior elements of spine: magnetic resonance imaging findings in 33 patients*. Spine 2002;27:275-81.
- 6 Smith AS, Weinstein MA, Mizushima A, et al. *MR imaging characteristics of tuberculous spondylitis vs vertebral osteomyelitis*. AJR Am J Roentgenol 1989;153:399-405.
- 7 Kim NH, Lee HM, Suh JS. *Magnetic resonance imaging for the diagnosis of tuberculous spondylitis*. Spine 1994;19:2451-5.
- 8 Shukla D, Mongia S, Devi BI, et al. *Management of craniovertebral junction tuberculosis*. Surg Neurol 2005;63:101-6.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. La tubercolosi spinale è anche denominata:
  - a. morbo di Pott
  - b. morbo di Hirschsprung
  - c. sindrome di Verner-Morrison
  - d. sindrome di Mirizzi
2. Il sintomo più frequente della tubercolosi spinale è:
  - a. tetraplegia
  - b. disfunzione urinaria
  - c. dolore a livello occipitale e del collo
  - d. sintomi sensitivi
3. Nella diagnosi differenziale con la tubercolosi spinale possiamo considerare:
  - a. il mieloma
  - b. i tumori metastatici della regione testa-collo
  - c. i linfomi di Hodgkin
  - d. tutte le precedenti
4. La comparsa di tetraplegia come quadro di esordio della tubercolosi spinale è:
  - a. 30%
  - b. 40%
  - c. 60%
  - d. nessuna delle precedenti

# IL MESOTELIOMA PERITONEALE: LOCALIZZAZIONE POCO COMUNE O DIVERSA ENTITÀ CLINICA?

F. Carrozza  
M. Montanari  
C. Baroncini  
F. Monduzzi  
A. Spina\*  
G. Cruciani

## Descrizione delle caratteristiche generali del paziente e del problema clinico oncologico

La signora D.A., di 63 anni, soffre già da qualche tempo di addominalgie vaghe. Interpretato dapprima, dalla paziente stessa, come banale colica intestinale ricorrente, probabilmente dovuto ad un regime alimentare non molto regolare, il fastidioso sintomo la spinge, nel luglio 2008, a consultare il suo medico. L'obiettività clinica è sostanzialmente negativa, fatta eccezione per un discreto timpanismo ai quadranti centro-addominali, e una sorda e diffusa dolenzia su tutto l'ambito addominale, che si accentua alla palpazione profonda. Le indagini laboratoristiche, a parte una modesta leucocitosi neutrofila e un sensibile ma poco significativo movimento delle transaminasi, non evidenziano nulla di critico. D.A., che nei mesi successivi accusa una crescente distensione addominale, eseguirà anche un'ecografia addome e delle indagini endoscopiche (pancolonscopia e gastroscopia), che risulteranno tutte negative. Ma sarà, infine, una TC (Fig. 1) a mostrare, a novembre 2008, un quadro di carcinosi peritoneale. L'istologia parlerà di *mesotelioma del peritoneo*.

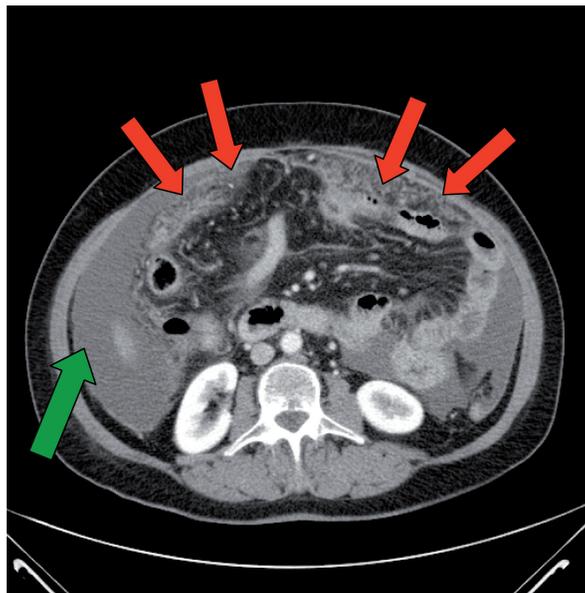
## Attuali conoscenze del problema clinico

Il mesotelioma, un tempo considerato una rarità clinica, ha subito, e in parte sta continuando a subire, già dalla seconda metà del secolo scorso, un incremento di incidenza costante. Tale aspetto epidemiologico, spiegabile oggi alla luce dell'avvenuta conoscenza circa la sua eziopatogenesi (nella maggioranza dei casi basata sull'esposizione, prevalentemente per cause professionali, alle fibre di amianto, avvenuta massicciamente fin dai primi anni '20, con tempi di insorgenza clinica della malattia anche a 40 anni di distanza dall'avvenuto contatto con la sostanza cancerogena), giustifica le stime di previsione, che attesterebbero intorno a poco meno di 10.000 il numero di decessi/anno per il mesotelioma nell'Europa Occidentale nel 2020.

La neoplasia, che colpisce gli uomini con un rapporto di 4:1 rispetto al sesso femminile, e che in Italia mostra una caratteristica distribuzione geografica, con incidenza più elevata prevalentemente nelle aree del Nord a maggior rischio industriale espositivo all'amianto (in particolare la Liguria), ha un picco di insorgenza clinica intorno ai 60 anni di età. La sede anatomica elettiva di sviluppo della neoplasia primitiva è rappresentata dalla pleura (circa nel 70% dei casi), seguita dal peritoneo (28-30%) e, assai più raramente, dal pericardio e dalla tunica vaginale del testicolo (< 2% di tutti i casi).

Da un punto di vista istogenetico, il mesotelioma è un tumore che origina dal mesotelio e proprio questa sua derivazione istologica, di tessuto "intermedio" tra epitelio e mesenchima, può far sì che esso possa presentarsi tanto nella *variante epi-*

U.O. Oncologia Medica, AUSL Ravenna;  
\* U.O. Radiologia, Ospedale Umberto I,  
Lugo (RA), AUSL Ravenna



**Figura 1**  
TC dell'addome di novembre 2008. Le frecce rosse indicano il diffuso ispessimento del peritoneo, la freccia verde parte del versamento ascitico peri-epatico.

teliale, quanto in quella sarcomatosa, anche se spesso è possibile riscontrare mesoteliomi "bifasici", capaci, cioè, di esprimere nel loro contesto entrambe le varianti.

I meccanismi eziopatogenetici che sottendono l'insorgenza del mesotelioma, come già accennato, riconoscono nell'amianto, specie nella sua variante *crisotilo*, utilizzato in ambito industriale, il principale agente causale della neoplasia, anche se, in misura minore, anche altri agenti chimico-fisici possono giocare un ruolo importante nel determinismo di questa patologia tumorale (per esempio le fibre di minerali artificiali come il vetro, il nichel, il poliuretano e alcuni oli minerali industriali).

Dal punto di vista prognostico, il mesotelioma rimane un tumore ad andamento complessivamente molto sfavorevole, con una sopravvivenza mediana che, nelle varie casistiche presenti in letteratura, non supera i 17 mesi nelle localizzazioni pleuriche e che si riduce

a circa 10 mesi nelle varianti a insorgenza peritoneale.

Le opzioni terapeutiche di cui oggi si dispone, vedono nella *chirurgia* un'opzione potenzialmente risolutiva nella *forma localizzata* (stadio I della classificazione del mesotelioma pleurico), ma cui assai difficilmente è possibile ricorrere in quanto molto spesso la malattia si presenta in *forma diffusa* (stadii II, III e IV), mentre la *radioterapia* rimane pressoché da riservare al trattamento del dolore e del versamento pleurico, specie nella malattia in stadio avanzato (scarse evidenze per il suo impiego complementare alla chirurgia). Mentre rimangono da definire con esattezza le possibilità di impiego dell'*immunoterapia* e dei *nuovi farmaci biologici*, gli unici risultati terapeutici degni di nota, nel trattamento del mesotelioma avanzato, sono oggi appannaggio della *chemioterapia*, per quanto, comunque, anche questo tipo di approccio abbia fatto registrare, nelle varie casistiche note e indipendentemente dai farmaci anti-blastici di volta in volta utilizzati, un tasso di risposta raramente superiore al 20-30%, con quasi nessuna risposta completa ottenuta. I singoli agenti chemioterapici che hanno mostrato risultati interessanti sono stati la doxorubicina, l'epirubicina, la ciclofosfamida, la mitomicina, il carboplatino, il cisplatino e, più recentemente, la combinazione di quest'ultimo con il pemetrexed che, di fatto, può considerarsi oggi probabilmente il *gold standard* del trattamento del mesotelioma avanzato, con risposte obiettive che hanno superato il 40% (Tab. I).

### Possibili opzioni del percorso diagnostico-terapeutico

La diagnosi *by imaging* di carcinosi peritoneale, nella maggior parte delle circostanze, sottende una situazione clinica ben più complessa, nella quale l'interessamento del peritoneo non è che un evento secondario

**Tabella I.**

*Polichemioterapia nel mesotelioma: alcuni dei principali studi degli ultimi anni.*

Regime terapeutico	N. pazienti	% RC	% RP	% RC + RP	Autore e anno
CIS-GEM	53	0	32,7	32,7	Novak, 2002
CARBO-GEM	50	0	26	26	Favaretto, 2003
MTA-CIS	448	n.n.	41	41	Vogelzang, 2003
RTX-OXAL	72	0	25	25	Fizazi, 2000
CIS-GEM >> DHAD-MTX-MMC	47	2,1	25,5	27,6	Pinto, 2003

CIS: cisplatino; GEM: gemcitabina; CARBO: carboplatino; MTA: pemetrexed; RTX: raltitrexed; OXAL: oxaliplatino; DHAD: mitoxantrone; MTX: methotrexate; MMC: mitomicina; n.n.: dato non riportato.

alla diffusione metastatica di un tumore primitivo localizzato il più delle volte nel tratto digerente (prevalentemente colon-retto, stomaco e appendice), nel distretto uro-genitale (soprattutto ovaio) o, meno frequentemente, in organi sovradiaframmatici (come ad esempio la mammella o il polmone). Assai più raramente il tumore che coinvolge la sierosa peritoneale, come abbiamo visto, può trarre origine dal tessuto mesoteliale stesso (come avviene per il mesotelioma peritoneale, appunto). In ogni caso, l'evidenza di un interessamento diffuso del peritoneo da parte di un quadro radiologicamente e clinicamente riconducibile a carcinosi, laddove non si evidenzia in prima battuta la primitività tumorale mediante le comuni indagini strumentali (in questo specifico caso erano state eseguite nell'ordine l'ecografia dell'addome, la colonscopia, l'esofago-gastro-duodenoscopia e, in ultimo, la Tc toraco-addominale con mezzo di contrasto), impone al clinico il sospetto che possa trattarsi di un mesotelioma maligno primitivo del peritoneo. In tal senso, l'accurata raccolta di alcuni particolari dati anamnestici ("Dove ha lavorato? Da quale area geografica proviene? Che tipo di lavoro svolgevano i componenti del suo nucleo familiare?"), può essere un indispensabile ausilio nella formulazione dell'ipotesi diagnostica. Elemento fondamentale di ogni diagnosi in oncologia, comunque, rimane sempre l'identificazione della cellula neoplastica. Nel caso in cui il processo neoplastico interessi la sierosa peritoneale, con conseguente formazione di versamento ascitico, l'esecuzione di un *esame citologico* su liquido estratto dopo paracentesi evacuativa, può risultare dirimente in senso diagnostico. Ma la possibilità di eseguire, in laparoscopia o laparotomia, un *prelievo biotico* della/e massa/e peritoneale/i, rimane, alla fine, sempre il modo più sicuro di porre diagnosi. Per la valutazione della reale estensione della malattia, ancora, l'impiego della PET con 18-FDG può rappresentare una valida metodica di studio, soprattutto nell'ottica di definire l'eventuale eradicabilità chirurgica delle lesioni presenti (specie nelle forme di mesotelioma localizzato, in stadio I). Come già accennato, tuttavia, la maggior parte dei mesoteliomi non è suscettibile di un trattamento chirurgico, riconoscendo, piuttosto, nei trattamenti sistemici il miglior approccio terapeutico possibile, per quanto spesso lo stesso non possa che avere che finalità meramente palliative.

Nel caso di D.A., le buone condizioni cliniche al momento della diagnosi, possono giusti-

ficare una scelta di approccio polifarmacologico alla malattia "estesa", sfruttando, ad esempio, la doppietta "cisplatino + pemetrexed"? O, nell'ottica della *Quality of Life*, sarebbe più opportuno basare il trattamento di una malattia per definizione "incurabile" su un regime ad un solo farmaco?

### Descrizione dell'esperienza clinica dell'Autore/i

La presenza di carcinosi peritoneale alla TC (Fig. 1), in assenza di immagini radiologiche che possano in qualche modo suggerire la presenza di una lesione neoplastica "primitiva", nonché la mancata individuazione di lesioni tumorali alle indagini endoscopiche eseguite (colonscopia e gastroscopia), pone subito l'accento su una questione fondamentale: si tratta di carcinosi peritoneale da primitività sconosciuta o di mesotelioma primitivo del peritoneo? Ovviamente, dal momento che le strategie terapeutiche adottabili nei due possibili settings possono risultare profondamente diverse tra loro e, per certi versi, antitetiche (trattamento puramente di palliazione nel primo caso, potenziale curabilità chirurgica, se in forma localizzata, nel secondo), la biopsia delle masse peritoneali (una volta risultata negativa la citologia su liquido ascitico), che in questo caso viene effettuata in laparotomia, rappresenterà l'unica modalità perseguibile al fine della definizione istologica della malattia: un mesotelioma peritoneale primitivo diffuso e, pertanto, non resecabile radicalmente.

La strategia terapeutica adottabile in una situazione del genere (mesotelioma diffuso al peritoneo, con importante ascite), alla fine coinciderà, almeno negli obiettivi, con la terapia che si sarebbe comunque scelta di impostare anche qualora la carcinosi fosse risultata essere una localizzazione secondaria di un'altra neoplasia primitiva: trattamento con finalità palliativa.

I dati disponibili in letteratura non supportano, ad oggi, la scelta di un preciso regime farmacologico rispetto ad un altro, nel trattamento di prima linea del mesotelioma peritoneale, principalmente a causa della relativa rarità di questa forma di neoplasia. Muovendo da questo assunto, le scelte opzionabili, ad oggi, devono per forza di cosa riferirsi alle sicuramente più numerose e consolidate esperienze acquisite nel campo della terapia sistemica del mesotelioma pleurico. Da qui, pertanto, il rationale che ha guidato la scelta della chemioterapia utilizzata per il presente caso:

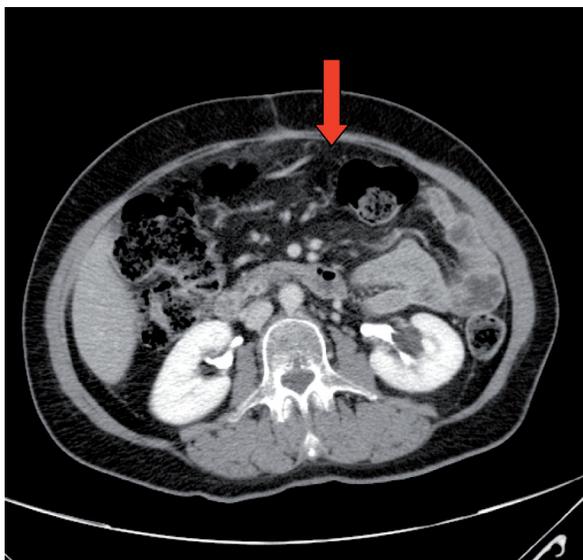
combinazione di *cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e.v. ogni 21 giorni*.

Il trattamento, iniziato in dicembre 2008, è stato complessivamente ben tollerato, anche in virtù dell'assunzione di folati per via orale quotidiana da parte della paziente e della supplementazione, ogni 9 settimane, per via intra-muscolare, di vitamina B 12 (come previsto dalla scheda tecnica del pemetrexed).

La rivalutazione dopo il 3° ciclo di terapia, sfatando un po' i timori della vigilia e le prospettive prognostiche tracciate all'esordio (malattia a prognosi infausta, potenzialmente meno responsiva ai trattamenti sistemici rispetto alle forme pleuriche), ha mostrato un'importante risposta obiettiva (Fig. 2). Tale risposta si è confermata anche dopo il 6° ciclo (Fig. 3), e D.A., al momento della stesura di questo articolo, è ancora in trattamento con lo stesso schema chemioterapico, che continua a essere ben tollerato.

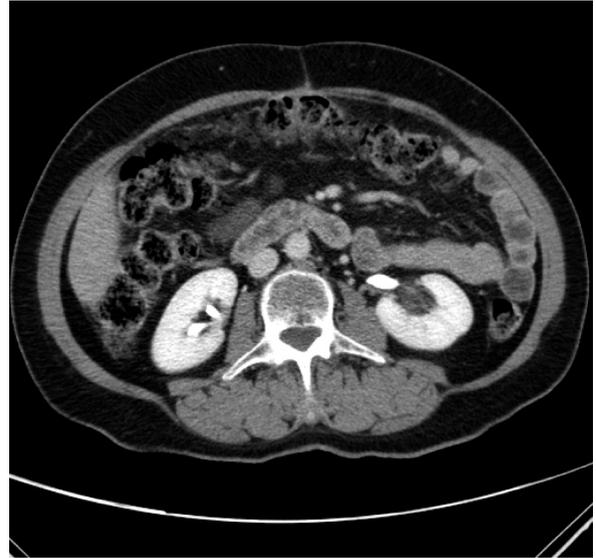
### Commento generale

Il caso qui presentato si presta ad alcune considerazioni e pone qualche interessante interrogativo. Innanzitutto, ci si potrà chiedere se mesotelioma peritoneale e pleurico (quest'ultimo più diffuso e meglio conosciuto) possano realmente essere considerati come un'unica entità clinica. Se, infatti, per il secondo esiste una classificazione in stadi e si possa, seppur con le limitazioni legate all'osticITÀ del tumore stesso, tracciare una sorta di *flow-chart* del trattamento (chirurgia



**Figura 2**

Febbraio 2009: TC addome dopo 3 cicli, nella quale non sono più visibili gli ispessimenti peritoneali grossolani presenti alla diagnosi, né il versamento peritoneale.



**Figura 3**

Aprile 2009: TC addome dopo il 6° ciclo. Permane la risposta obiettiva.

più o meno radioterapia nelle forme limitate, trattamenti sistemici nelle forme avanzate), altrettanto non può essere detto per i mesoteliomi del peritoneo, per i quali non solo non esiste un sistema classificativo codificato, ma mancano anche sufficienti dati di letteratura a sostegno dei vari trattamenti ottimali, e rimane assai incerto, anche a causa della complessità anatomica del peritoneo, il ruolo della chirurgia e, ancor meno, della radioterapia, anche nelle forme apparentemente localizzate.

L'impiego di una polichemioterapia con cisplatino e pemetrexed è sembrato giustificabile quantomeno perché, ad oggi, questo rappresenta lo schema terapeutico che ha dato i migliori risultati nel trattamento del mesotelioma pleurico avanzato, unico terreno clinico dal quale attualmente possono essere attinte tutte le informazioni necessarie al trattamento dei tumori maligni del mesotelioma. In ultima analisi, nel caso di D.A., l'ottenimento di una significativa risposta obiettiva radiologica dopo 3 e 6 cicli di chemioterapia, potrebbe giustificare un *second look* chirurgico? E la scelta di una chemioterapia "di mantenimento", in presenza di risposta clinica, può essere un'ipotesi opzionabile in casi come questo?

La mancanza di risposte univoche a questioni aperte come queste, deve necessariamente condurre, in futuro, al disegno di studi clinici mirati, che consentano di definire in modo più appropriato la gestione di una patologia oncologica che, ad oggi, rimane tra le meno curabili in assoluto.

**Bibliografia**

- Baas P, Schouwink H, Zoetmulder FA. *Malignant pleural mesothelioma*. Ann Oncol 1998;9:139-49.
- Chahinian AP, Pass HI. *Malignant mesothelioma*. In: Holland JF, Frey III E, Bast RC Jr, et al., editors. *Cancer Medicine*. 6<sup>th</sup> edn. Baltimore: Williams & Wilkins 2003.
- Kindler LK, et al. *Mesothelioma*. Sem Oncol 2002;29:1-104.
- Maltoni C, Pinto C. *Mesotheliomas in some selected Italian population groups*. Med Lav 1997;88:321-32.
- Marinaccio A, Nesti M. *Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italia register*. Eur J Cancer 2003;39:1290-5.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol 2003;21:2636-44.
- Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, et al. *Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B*. J Clin Oncol 1993;11:1559-65.

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

1. **Quale di queste affermazioni circa l'incidenza del mesotelioma è falsa?**
  - a. l'andamento dell'incidenza sta progressivamente diminuendo nel sesso femminile
  - b. l'incidenza ha una caratteristica distribuzione geografica in Italia
  - c. il rapporto nell'incidenza è di circa 4:1 tra il sesso maschile e quello femminile
  - d. la Liguria ha il maggior tasso di incidenza in Italia di mesoteliomi
  
2. **Il mesotelioma può essere trattato chirurgicamente quando:**
  - a. nelle forme pleuriche, purché non interessi il foglietto viscerale
  - b. nelle forme peritoneali che non coinvolgono la glissoniana
  - c. nelle forme pleuriche, purché non vi sia interessamento della pleura diaframmatica
  - d. nessuna delle precedenti
  
3. **L'impiego della Radioterapia nel mesotelioma è da riservare a quale delle seguenti situazioni?**
  - a. sempre nelle forme non operabili
  - b. palliazione dei sintomi della progressione di malattia locale e/o a distanza (es. siti metastatici dolenti)
  - c. in combinazione alla chemioterapia, nelle forme non operabili
  - d. nessuna delle risposte precedenti
  
4. **La sopravvivenza mediana nei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale si attesta intorno a:**
  - a. 5 mesi
  - b. 10 mesi
  - c. 12 mesi
  - d. 17 mesi
  
5. **Quale delle seguenti affermazioni circa la chemioterapia nel mesotelioma è corretta?**
  - a. non esiste un *gold standard* di riferimento nel trattamento chemioterapico del mesotelioma avanzato
  - b. le antracicline in monochemioterapia hanno dato circa il 15% di risposte obiettive in almeno due grossi studi clinici
  - c. il cisplatino e il pemetrexed hanno mostrato circa il 40% di risposte obiettive nello studio registrativo nella malattia avanzata
  - d. il paclitaxel settimanale ha dato circa il 20% di risposte obiettive in uno studio multicentrico su oltre 100 pazienti

# CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO: PROGRESSIONE CEREBRALE DOPO REMISSIONE DURATURA DI MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA E METASTASI VISCERALI

C. Trapuzzano  
L. Imperatori  
C. Cappelletti  
G. Laici  
P. Lippe  
T. Tamburano  
R. Mattioli

## Caratteristiche della paziente e del problema oncologico

### *Anamnesi familiare*

Negativa per precedenti neoplastici.

### *Anamnesi fisiologica*

B.M. donna di 53 anni, non fumatrice, nullipara, menarca 11 anni, menopausa fisiologica a 47 anni, cicli regolari per durata, frequenza e ritmo.

### *Comorbidità*

Iperensione arteriosa in trattamento con beta-bloccante, non riferite allergie.

### *Anamnesi patologica prossima*

Nel luglio 2007 per la persistenza di dolore lombosciatalgico, poco responsivo alla terapia antireumatica, eseguiva una consulenza ortopedica che rilevava Lasègue positivo all'arto inferiore destro con ipoestesia tattile nel territorio di S1 a destra.

Gli approfondimenti diagnostici con TAC rachide, RMN rachide in toto e Scintigrafia ossea, mostravano lesioni secondarie osteolitiche a carico di S1, spina anterosuperiore destra, 11° costa destra, arco posteriore della 2° costa, articolazione costotrasversa destra di D10 e D11.

Marcatori: CA 15-3: 1081,30 U/ml; CEA: 5,22 ng/ml; CA 125: 74,10 U/ml.

Ecocardiogramma: EF 70%.

### *Iter diagnostico*

La paziente è giunta alla nostra attenzione nell'agosto del 2007, l'esame obiettivo rilevava una lesione nodulare al QIC sinistra del diametro di circa 4 cm, di consistenza aumentata e rivestita di cute iperemica ed edematosa. Pacchetto linfonodale del cavo ascellare sinistro.

Esequiva quindi TAC TB (10/08/07): nodulo polmonare del diametro di 1 cm nel lobo medio destro. Nodulo disomogeneo del diametro di 3,5 x 3 cm in sede mammaria sinistra con multiple linfadenomegalie ascellari omolaterali del diametro max di 2,5 cm. Epatomegalia per diffuse lesioni ipodense a carattere sostitutivo. Linfonodi retroperitoneali del diametro max di 1,5 cm. Massa pelvica del diametro di 8 x 7,5 cm conglobante l'utero e la vescica. Ascite e lesione ossea del sacro del diametro di 6 cm.

L'agobiopsia mammaria sinistra risultava positiva per cellule compatibili con carcinoma duttale infiltrante, G3, ER 9%; PgR-; Ki67 20%; Herceptest 3+, IV stadio per ripetizioni ossee, polmonari, epatiche e linfonodali.

Ortopanoramica: parodontopatia lieve.

U.O. Oncologia Medica, Ospedale Santa Croce di Fano

## Conoscenze attuali

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica, molto più frequentemente viene diagnosticata in pazienti con neoplasia già trattata. La terapia in questa fase ha finalità palliative e non curative, quindi l'obiettivo che ci si prefigge è il controllo della malattia con un incremento della PFS, il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita.

Il carcinoma mammario metastatico aggressivo ad alto rischio per ormonoresistenza (ER e PgR < 10%), siti metastatici a distanza > 2 e presenza di ripetizioni viscerali all'esordio, trova indicazioni terapeutiche condivise sia dalle linee guida statunitensi, NCCN, che europee. La presentazione aggressiva di malattia giustifica scelte terapeutiche altrettanto aggressive vincolate alle comorbidità, PS e riserva midollare.

Nelle donne di età < 70 anni non pretrattate viene di norma prescritta una chemioterapia con regimi contenenti antracicline e taxani che, come confermato dall'ultima metanalisi della Cochrane review, offre un vantaggio aggiuntivo in termini di DSF e RO rispetto alla monochemioterapia<sup>1</sup>, anche se un aumento delle risposte obiettive determina raramente un beneficio in termini di sopravvivenza. La polichemioterapia è associata a migliori tassi di risposte e tempo alla progressione, oltre che consentire una più rapida riduzione della massa tumorale ma è gravata da una maggior tossicità. La monochemioterapia, poiché si associa a ridotto rischio di tossicità, trova indicazione nelle pazienti più anziane o con multiple comorbidità. Nell'ottica della preservazione di una qualità di vita accettabile in corso di chemioterapia trova un valido supporto il ricorso all'anticorpo monoclonale Herceptin. Lo studio H0648g<sup>2</sup> e lo studio M77001<sup>4</sup> hanno stabilito che l'aggiunta di trastuzumab ad un taxano in prima linea metastatica nelle pazienti HER2+ offre un vantaggio in termini di SO di almeno 9 mesi rispetto al solo chemioterapico, con buona tolleranza. Maggiore efficacia è stata inoltre dimostrata per l'aggiunta di Herceptin agli schemi contenenti antracicline ma con un incremento degli effetti collaterali cardiaci<sup>5</sup>. Per tale motivo sono attualmente in corso studi che valutano l'associazione con le antracicline più recenti e meno cardiotossiche come l'epirubicina<sup>6</sup> e con la doxorubicina liposomiale<sup>7</sup>. Lo studio Hercules in particolare ha dimostrato che l'associazione di Herceptin con EC offre oltre ad un vantaggio in termini di RO anche un tasso accettabile di eventi cardiaci rispetto al solo schema EC nelle pazienti con

MBC HER2+. Analogo obiettivo si prefigge lo studio M77035 che valuta in prima linea metastatica Herceptin + doxorubicina liposomiale + paclitaxel vs. la sola chemioterapia nello stesso sottogruppo di pazienti<sup>8</sup>. Anche la monosommistrazione settimanale o q21 dell'anticorpo monoclonale in pazienti anziane con MBC Her+ ha dimostrato di essere efficace e ben tollerata<sup>9</sup>.

Di recente inoltre l'approvazione anche in Italia (G.U. n.114 del 19/05/2009) di lapatinib, una piccola molecola che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosino-chinasi dell'EGFR e dell'Her2. Il farmaco somministrato per os in pazienti con tumore della mammella Her2 positivo ha determinato il 33% di risposte obiettive dopo 12 settimane<sup>10</sup>.

In uno studio randomizzato di fase III la combinazione di lapatinib e capecitabina è stata confrontata con la sola capecitabina<sup>11</sup> in pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo pretrattate con regimi contenenti antracicline, taxani e trastuzumab. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente il tempo alla progressione, mentre le risposte obiettive ed il beneficio clinico sono stati superiori nel braccio contenente lapatinib ma con differenze non statisticamente significative. La frequenza degli effetti collaterali è stata simile nei due bracci eccetto per la diarrea, la dispepsia ed il rash cutaneo che si sono osservati più frequentemente con la terapia di combinazione. Merita segnalazione il riscontro di ridotta incidenza di metastasi cerebrali nelle pazienti trattate con lapatinib, anche se la differenza non è statisticamente significativa a riprova che il farmaco potrebbe attraversare la barriera ematoencefalica.

## Percorso terapeutico

Dopo discussione collegiale il 6/09/07, previa firma del consenso informato, la paziente veniva arruolata in un protocollo sperimentale di fase II ed eseguiva il 1° ciclo secondo lo schema Myocet 50 mg ev q21 + Docetaxel 75 mg/mq ev q21, associato alla somministrazione settimanale di Herceptin alla dose di 2 mg/kg dopo carico iniziale a 4 mg/kg. Il 28/09/07 veniva avviata terapia osteoconsolidante con acido zoledronico 4 mg ev. q 28. Il 15/11/07 dopo 3 cicli di chemioterapia la prima rivalutazione strumentale con TAC torace addome mostrava una riduzione volumetrica della lesione nodulare nel lobo polmonare medio destro del diametro di 0,5 cm. Riduzione del nodulo mammario sinistro diametro 3,5 x 1,2 cm e delle linfomegalie ascellari omolaterali. Ridotta pure l'epatomegalia

con LOS multiple, quella di maggiori dimensioni tra S8 ed S6 del diametro max di 9,6 cm. Massa pelvica del diametro di 7,4 x 6,8 cm anch'essa ridotta. Confermate le lesioni ossee dei metameri lombari e del sacro con diametro di 6 cm.

RP locale e viscerale con SD ossea.

Dall'11/07 al 24/04/08 eseguiva ulteriori 8 cicli secondo lo stesso schema e rivalutazione TAC: RP locale e viscerale, SD ossea-polmonare e riduzione di almeno il 30% della lesione epatica in S8.

Dal 14/05/08 al 10/09/08 eseguiva altri 6 cicli (per un totale di 17 cicli) con rivalutazione PET/TAC del 25/07/08 che rilevava tutto negativo tranne il patologico accumulo del tracciante in sede sacrale destra, L1 e D10.

31/07/08 ecocardio: EF = 60%.

Dicembre 2008: prima evidenza di marcatori negativi.

Dal 28/11/08 al 3/12/08 la paziente ha eseguito RT, a scopo antalgico, su colonna dorso-lombo-sacrale (D12-sacro) con dose totale di 2000 cGy.

Dal 21/11/08 in terapia di mantenimento con Herceptin q21.

10/03/09 TAC torace-addome: SD polmonare ed ulteriore regressione della LOS epatica tra S7 ed S6.

05/05/09 TAC encefalo: multiple LOS parenchiamali iperdense in UH, in sede occipitale e frontale con edema perilesionale. PD cerebrale.

Dal 13/05/09 al 26/05/09 ha eseguito RT encefalica con dose totale di 30 Gy.

### Razionale della scelta terapeutica

Esistono criteri di selezione nella pianificazione dei trattamenti per la terapia della malattia metastatica sulla base dell'età, delle condizioni cliniche generali (PS secondo ECOG), comorbidità e riserva midollare residua. La scelta è anche influenzata dalle precedenti linee di cura.

Nelle pazienti giovani Her2+, l'associazione di regimi chemioterapici contenenti taxani e trastuzumab deve essere considerato lo standard di trattamento.

Le esperienze con le antracicline classiche associate a trastuzumab hanno riportato l'incremento sia per incidenza che per intensità della tossicità cardiaca <sup>2</sup>.

In considerazione del fatto che l'obiettivo principale in questa fase di malattia rimane la PFS, il beneficio clinico e la qualità di vita, il nostro centro ha aderito ad uno studio fase II che prevede l'arruolamento di pazienti con MBC Her2+ da trattare in I linea con Doceta-

xel + Herceptin + doxorubicina liposomiale (TLC D-99).

Gli end point prefissi prevedono la DFS, TTP, RO e soprattutto la valutazione della tossicità cardiaca, con l'attesa di una migliore tolleranza ed una equivalente efficacia rispetto agli stessi piani di trattamento con antracicline di prima generazione.

Inoltre sempre più numerose sono le segnalazioni in letteratura del ruolo di fattore predittivo surrogato di risposta alle antracicline svolto dall'amplificazione di c-erb-B2. Infatti le pazienti con Her2 negativo meno frequentemente presentano mutazioni a carico del gene TOP2A e sembrano trarre minori benefici dagli schemi di chemioterapia contenenti antracicline. Il razionale risiede nella maggiore probabilità che anche i geni contigui al protooncogene c-erb-B2, come quello che codifica per la topoisomerasi 2A, localizzato sul cromosoma 17, risultino coamplificati nelle pazienti con Her2 positivo <sup>3</sup>.

### Commento

La buona risposta ottenuta a livello locale e viscerale, confermano la validità, come trattamento di prima scelta, dell'associazione della chemioterapia con l'immunoterapia.

Le indagini condotte sulla paziente, dopo 17 mesi di terapia, hanno sottolineato l'utilità della doxorubicina liposomiale nel ridurre la tossicità cardiaca mantenendo pari efficacia rispetto alle forme non pegilate di antracicline. La paziente del caso clinico, non ha manifestato infatti eventi cardiaci macroscopici ma soltanto la riduzione del 10% della EF.

Se le attuali evidenze verranno confermate anche in altre pazienti, si potrà dimostrare la buona tolleranza cardiaca dell'associazione antraciclina liposomiale e trastuzumab anche in schemi contenenti taxani.

Lo sviluppo di lesioni ripetitive cerebrali è un evento prognostico sfavorevole che complica almeno il 30% dei quadri clinici delle pazienti con MBC Her+. Vengono suggerite diverse motivazioni di tale fenomeno: da un lato è plausibile che la lunga storia clinica permessa dalla risposta sulla malattia locale e viscerale abbia favorito l'evento progressione cerebrale, dove l'impermeabilità della barriera emato-encefalica impedisce il passaggio di sostanze ad elevato peso molecolare, quali i farmaci antitumorali e gli immunoterapici, che in presenza di un decorso di malattia più breve non avrebbe avuto il tempo di manifestarsi. Da altri autori viene tuttavia suggerita la possibilità di identifica-

re un profilo genetico "predisponente" della malattia stessa, che rappresenti un fattore di rischio favorente la progressione cerebrale.

Il caso clinico conferma, la nota incapacità dei chemioterapici ad alto peso molecolare, come pure dei nuovi farmaci biologici di superare la barriera ematoencefalica.

Anche gli studi condotti con i più recenti farmaci a bersaglio molecolare come il lapatinib non sembrano mostrare efficacia sulle ripetizioni cerebrali<sup>12</sup>.

Queste osservazioni potrebbero suggerire un atteggiamento terapeutico aggressivo in presenza di malattia responsiva ad Herceptin in associazione o meno alla chemioterapia, mediante l'utilizzo di radioterapia encefalica "profilattica", così come è stato valutato nel trattamento del tumore polmonare a piccole cellule.

## Bibliografia

- 1 Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. *Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women*. J Clin Oncol 1998;16:3434-60.
- 2 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2*. N Eng J Med 2001;344:783-92.
- 3 Olsen KE, Knudsen H, Rasmussen BB, et al.; Danish Breast Cancer Co-operative Group. *Amplification of Her2 and TOP2A and deletion of TOP2A genes in breast cancer investigated by new FISH probes*. Acta Oncol 2004;43:35-42.
- 4 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. *Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group*. J Clin Oncol 2005;23:4265-74.
- 5 Smith IE. *Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies*. Anticancer Drugs 2001;12(Suppl 4):S3-S10.
- 6 Venturini M, Bighin C, Monfardini S, et al. *Multi-center phase II study of trastuzumab in combination with epirubicin and docetaxel as first-line treatment for Her2-overexpressing metastatic breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2006;95:45-53.
- 7 Chia S, Clemons M, Martin LA, et al. *Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in Her2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial*. J Clin Oncol 2006;24:2773-8.
- 8 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. *Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of Her2-overexpressing metastatic breast cancer*. J Clin Oncol 2002;20:719-26.
- 9 Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, et al. *Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule*. J Clin Oncol 2005;23:2162-71.
- 10 Gomez HL, Chavez MA, Doval DC, et al. *A phase II, randomized trial using the small molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib as a first-line treatment in patients with FISH positive advanced or metastatic breast cancer [abstract 3046]*. Proc Amer Soc Clin Oncol 2005;23(Suppl 16):203s.
- 11 Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. *Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer*. N Eng J Med 2006;355:2733-43.
- 12 Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. *Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer*. J Clin Oncol 2008;26:1993-9.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Quali opzioni terapeutiche possono essere prese in considerazione attualmente in pazienti con nuova diagnosi di MBC Her+?
  - a. polichemioterapia di prima linea
  - b. monochemioterapia di prima linea
  - c. Herceptin sequenziale a chemioterapia
  - d. Herceptin concomitante a chemioterapia
  
2. Qual è il trattamento più indicato dopo riscontro di progressione cerebrale nel MBC HER+?
  - a. RT in modalità esclusiva
  - b. RT concomitante al trastuzumab
  - c. lapatinib + capecitabina
  - d. RT concomitante a lapatinib
  
3. Quale tossicità limita l'utilizzo concomitante di Herceptin con le antracicline in prima linea nel MBC Her+?
  - a. tossicità midollare
  - b. tossicità mucocutanea
  - c. tossicità cardiaca
  - d. tossicità neurologica
  
4. Quale vantaggio teorico può offrire la somministrazione concomitante di Herceptin con regimi contenenti antracicline in prima linea nel MBC Her+?
  - a. garantire più precocemente, rispetto alla modalità sequenziale, un farmaco biologico di provata efficacia
  - b. effetto sinergico senza una tossicità cardiaca clinicamente manifesta
  - c. assenza di resistenza crociata
  - d. tutte le precedenti
  
5. Con quale percentuale le pazienti affette da MBC Her+ sviluppano lesioni ripetitive cerebrali?
  - a. < 30%
  - b. > 30%
  - c. 20%
  - d. 40%

# RISPOSTE AI PRECEDENTI QUESTIONARI

## n. 1, 2008

### Difficile diagnosi di carcinoide renale operato, insorto su rene a "ferro di cavallo", e approccio chirurgico radioguidato della malattia residua

G. Laici, E. Cavazzoni, S. Del Fiasco, S. Messina, R. Mattioli

1. **La cromogranina A è:**
  - a. un marcatore citosolico delle cellule neuroendocrine
  - b. è sempre elevata nei tumori neuroendocrini
  - c. *una proteina presente nella matrice dei granuli di secrezione delle cellule neuroendocrine*
  - d. tutte vere le precedenti
  
2. **I marcatori citosolici della cellule neuroendocrina sono:**
  - a. la cromogranina A
  - b. *NSE e sinaptofisina*
  - c. TTF1
  - d. nessuna delle precedenti
  
3. **L'Octreoscan:**
  - a. è una scintigrafia
  - b. è un esame capace di evidenziare lesioni ad alta densità recettoriale per la somatostatina
  - c. utilizza il  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide
  - d. *tutte vere le precedenti*
  
4. **Il rene a ferro di cavallo:**
  - a. *espone ad un maggior rischio di sviluppare un carcinoide renale*
  - b. è un fattore prognostico sfavorevole
  - c. è presente nell'80% dei casi di carcinoide renale
  - d. non presenta epitelio aberrante o elementi di teratoma

## Il carcinoma renale a cellule chiare avanzato, nell'era della Target Therapy: tra nuove certezze e nuovi quesiti

F. Carrozza

1. Qual è la percentuale di sopravvivenza a 5 anni per il carcinoma renale allo stadio III (sec. Robson) operato radicalmente?
  - a. < 20%
  - b. > 20% < 30%
  - c. 30%
  - d. > 30% < 40%
2. Secondo i criteri di Motzer, si può definire a basso rischio un carcinoma renale metastatico che esordisce con:
  - a. Hb >13 g/dl, dopo 10 mesi di intervallo libero di malattia, in assenza di sintomatologia specifica e con valori normali di calcemia
  - b. Hb 10 g/dl, bassi livelli di LDH, calcemia nella norma e in assenza di sintomatologia
  - c. *neutrofilia, ipocalcemia, bassi livelli di LDH ed Hb 13 g/dl*
  - d. tutte le precedenti
3. Quale delle seguenti affermazioni sul ruolo del Bevacizumab nel carcinoma renale metastatico è falsa?
  - a. può essere impiegato, in combinazione a IFN- $\alpha$  in prima linea
  - b. lo studio registrativo, che ne ha poi consentito l'impiego clinico, prevedeva anche un braccio contenente placebo associato a IFN- $\alpha$ 2a
  - c. *la neuropatia sensoriale periferica non è tra gli effetti collaterali tipici del Bevacizumab*
  - d. l'impiego del Bevacizumab in combinazione all'IFN- $\alpha$  è in grado di raddoppiare il DFS nei pazienti con carcinoma renale metastatico
4. Quali sono i principali bersagli molecolari del Sorafenib nel carcinoma renale?
  - a. *VEGFR 1-2-3, PDFFR $\beta$ , Flt-3, c-Kit, Raf-1*
  - b. prevalentemente VEGFR 1
  - c. prevalentemente VEGFR 1 e PDGFR
  - d. prevalentemente c-Kit e VEGFR 3
5. Quale delle seguenti affermazioni circa l'impiego di Sunitinib nel carcinoma renale metastatico è vera?
  - a. la schedula standard di somministrazione di Sunitinib è di 25mg/die, continuativamente
  - b. nello studio registrativo di Sunitinib in I linea, tale farmaco, confrontato verso IL-2, ha fatto registrare una maggiore DFS (11 vs. 5), ma una ORR praticamente sovrapponibile
  - c. *nello studio registrativo di Sunitinib in I linea, tale farmaco, confrontato verso IFN- $\alpha$ , ha fatto registrare una ORR circa 5 volte superiore (31% vs. 6%)*
  - d. tutte le risposte precedenti



Finito di stampare nel mese di Marzo 2010  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)

