

La radioterapia nelle metastasi cutanee da carcinoma mammario: case report

Giovanni Ceccon, Stefano Andreani, Maria Luisa Bergamini, Cristina Dell'Anna, Francesca Ghetti, Stella Gianni, Claudia Grondelli, Elisabetta Lattanzi, Pierluigi Losardo, Moana Manicone, Shadia Nurmahomed, Ilaria Renna, Roberto Rossi, Francesco Salaroli, Nunziata D'Abbiere

Unità Operativa di Radioterapia, Azienda Universitario-Ospedaliera di Parma

Abstract

Breast cancer is the most frequent tumour in women around the world and it accounts for 25% of all cases of cancer. It may spread through the body in various districts, and as a consequence pulmonary, bone, liver, cerebral, lymph node and skin metastases are commonly seen. Skin metastases can be both locoregional (near the tumor) and distant. The skin appearance should not be underestimated in multi-metastatic patients, as tumorous progression in the skin inevitably causes ulceration, extreme difficulty in cicatrization and consequent pain. In this study, we describe the case of a multiple treated patient for destructive cutaneous metastases.

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Ceccon

e-mail: giovanniceccon@libero.it

Accettato: 15/11/2017 – Pubblicato online: 18/12/2017

© 2017 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

Il carcinoma mammario

Per carcinoma della mammella si intende una neoplasia maligna che origina dalle cellule epiteliali della ghiandola mammaria. I fattori di rischio per lo sviluppo di questo tumore sono vari. Il tumore si sviluppa più comunemente nelle cellule di rivestimento dei dotti galattofori e nei lobuli che forniscono i condotti di latte materno. I primi sono noti come carcinomi duttali, mentre i secondi come carcinomi lobulari. Entrambe le forme possono ritrovarsi, anche sincrone, sia *in situ* sia infiltrative. La diagnosi viene confermata tramite biopsia; le indagini strumentali quali l'Rx del torace, la scintigrafia ossea, l'ecografia epatica sono necessarie per una corretta stadiazione.

In tutto il mondo il tumore della mammella è la neoplasia prevalente nelle donne, rappresentando il 25% di tutti i casi di tumore [1]. È più comune nei Paesi sviluppati e le donne hanno un rischio circa 100 volte superiore di sviluppare questa neoplasia rispetto agli uomini. La prognosi varia a seconda del tipo, dell'estensione della malattia e dell'età della paziente. I tassi di sopravvivenza nel mondo sviluppato sono alti, con valori stimati che variano

tra l'80% e il 90% a 5 anni dalla diagnosi (87% in Italia) [2].

Il trattamento, a seconda dello stadio, chiama in causa il chirurgo, il radioterapista e l'oncologo, e negli stadi avanzati il medico palliativista. I primi anni Sessanta sono stati caratterizzati dall'aggressione chirurgica: così, seguendo la strada aperta da Halsted, nacquero la mastectomia allargata e super-allargata [3,4]. Negli anni Settanta si è osservata un'inversione di questa tendenza grazie alla chirurgia conservativa, con l'integrazione della radioterapia [5,6] e della chemioterapia adiuvante. Negli anni successivi invece, l'attenzione si è concentrata sugli aspetti biologici del carcinoma mammario [7] con le indagini sui recettori ormonali, l'esecuzione di test di cinetica cellulare, la ricerca di oncogeni specifici, le prospettive di chemioprevenzione e lo sviluppo di antiestrogeni. Si è inoltre posta maggiormente attenzione all'anticipazione diagnostica grazie al progressivo miglioramento dei programmi di screening, alla mammografia e al diffondersi dell'uso della citologia per agoaspirazione che, associati nella pratica clinica quotidiana all'esame clinico, hanno aumentato in maniera sostanziale le possibilità di identificazione della malattia in fase iniziale.

Le metastasi cutanee

Le neoplasie della mammella possono diffondere nell'organismo in vari distretti. I più frequenti sono fegato, polmone, scheletro ed encefalo [8]. In alcuni casi si può avere anche una diffusione cutanea, sia locoregionale (cioè vicino alla sede dell'intervento di asportazione) sia a distanza (in una zona di cute non vicina alla mammella trattata chirurgicamente). Nava e Greer [9], riferendosi ai carcinomi mammari, riportano un'incidenza di metastasi cutanee fino al 24%. In questi casi non bisogna sottovalutare assolutamente la situazione: le metastasi cutanee possono essere infatti il primo riscontro clinico di metastatizzazione diffusa oltre la cute [10]. L'aspetto più rappresentativo è quello nodulare a livello toraco-addominale o a carico degli arti e della schiena; la parete toracica anteriore è la zona più colpita in caso di neoplasia mam-

maria. Inevitabilmente queste nodulazioni, spesso a lungo asintomatiche, in seguito a progressione si accompagnano a erosione e ulcerazione della cute, con estrema difficoltà alla cicatrizzazione e notevole perdita di sostanza [11]. Possibile anche l'insorgenza di sovrainfezioni, di vitale importanza in tutti i casi sarà pertanto la disinfezione della cute. Il dolore è il sintomo principale che si associa localmente alla presenza di queste ulcere cutanee, spesso non del tutto controllato dalla terapia medica sistemica [12].

Il trattamento prevede un'iniziale rivalutazione chirurgica integrata o meno da un trattamento chemioterapico e ormonoterapico e da un eventuale trattamento radiante. Quest'ultimo comprende l'utilizzo di radiazioni ad alta energia elettromagnetica o particolata (fotoni, elettroni e raggi X) in grado di danneggiare il DNA cellulare delle cellule in attiva replicazione, come quelle tumorali, bloccandone quindi la proliferazione [13,14]. I tre tipi di radiazioni menzionate, che si contraddistinguono per energie diverse (megavoltaggio e kilovoltaggio) a cui si associano profondità di penetrazione differenti, possono essere utilizzate alternativamente a seconda del numero, delle dimensioni e soprattutto della profondità sottocutanea dei noduli [13,14].

Nella pratica clinica, l'utilizzo di fotoni o di elettroni generati da acceleratori lineari, data la loro maggiore capacità di penetrazione nel sottocute e oltre, è spesso limitato dal possibile coinvolgimento di organi, collocati al di sotto del sottocute stesso nella direzione del fascio radiante. Viceversa, per lesioni più o meno disseminate su ampia superficie cutanea e spesso già ulcerate prevale l'utilizzo di radiazioni X da ortovoltaggio. Queste procedure possono arginare la malattia e portare alla rimarginazione delle ferite.

I raggi X della roentgenterapia si contraddistinguono per una lunghezza d'onda molto breve e quindi mediamente penetrante, e per la bassa energia (50-500 kV). Vengono utilizzate apparecchiature dedicate, in grado di produrre la radiazione richiesta e dotate di filtri tali da limitare il campo d'azione del fascio di raggi X circoscrivendolo alla zona da trattare. Grazie a specifici applicatori e tensione di utilizzo compresa tra 10 kV e 100 kV, la stessa unità è in grado di ef-

fettuare trattamenti superficiali (plesioterapia) circoscritti a pochi centimetri [14].

La potenziale tossicità di queste radiazioni può essere significativa includendo effetti cutanei quali le dermatiti acute, acne, formazioni di vescicole, iperpigmentazione, epilazione, eritema multiforme, sclerodermia, lichen planus e la radionecrosi; non da ultimo il danno a organi parenchimatosi sottostanti il fascio radiante come precedentemente ricordato. Di certo si può asserire che i benefici di un trattamento radiante superano i rischi a esso associati.

Case report

Si riporta il caso di una paziente di 82 anni, sottoposta nell'anno 2001 a mastectomia sinistra per riscontro di carcinoma duttale infiltrante (cT3N2) della mammella, che viene radiotrattata sulla parete toracica omolaterale ove frattanto erano comparse nodulazioni, sinonimo di metastatizzazione cutanea (M1). Sono stati utilizzati campi tangenziali isocentrici conformati per una dose totale di 46 Gy utilizzando fotoni X 6Mv emessi da acceleratore lineare e un frazionamento giornaliero di 200 cGy a carico di tutta la parete, e supplemento di dose sequenziale con roentgenterapia su un'area ridotta di 10 × 15 cm (sede di persistenza delle nodularità) per una dose totale di ulteriori 10 Gy utilizzando una energia di 120 kV e un frazionamento giornaliero di 200 cGy. Il trattamento ha avuto un ottimo risultato con regressione completa delle metastasi cutanee.

Dopo questo primo intervento la paziente ha eseguito, presso la nostra Unità Operativa, un follow-up ogni sei mesi fino all'anno 2004 quando, per la comparsa su sede parasternale sinistra di altre tre nodulazioni cutanee, è stato effettuato un ciclo di plesioterapia, 30 Gy in dieci sedute, utilizzando limitatore specifico e piombi personalizzati. Parimenti nell'anno 2009, per la comparsa di ulteriori due lesioni cutanee a livello della linea ascellare anteriore, la paziente è stata sottoposta a un nuovo ciclo di roentgenterapia, utilizzando una energia di 160 kV e dieci sedute per una dose totale di 20 Gy.

Nell'anno 2016, a distanza temporale di dodici anni dal primo trattamento, la paziente torna alla nostra attenzione con ulteriore progressione di malattia presentando un'estesa area cutanea, comprendente gran parte della parete toracica sinistra, con tendenza alla lisi e al facile sanguinamento (**Figura 1**). Piccole nodulazioni si palpavano nel tessuto sottocutaneo, espressione di malattia disseminata. Viene riferito dolore locale sintomo di infiltrazione e irritazione delle fibre nervose dermiche. Anche questa volta, utilizzando un ciclo di roentgenterapia con duplice campo (energia di 160 kV e dieci sedute per una dose totale di 20 Gy), si assiste alla risoluzione delle lesioni e al parziale *restitutio ad integrum* della cute (**Figura 2**).



Figura 1. Estesa area sanguinante sede di metastasi.



Figura 2. Fase di riepitelizzazione in seguito al trattamento.

Conclusioni

Il dolore da metastasi cutanee deriva dall'infiltrazione del sottocute e dall'irritazione delle fibre nervose in esso presenti; l'ulcerazione porta a perdita di sostanza e conseguente dolore non sempre controllato dalla terapia antalgica.

Il trattamento di nodulazioni metastatiche cutanee da carcinoma della mammella trova nella roentgenterapia e nella plesioterapia un'arma efficiente a nostra disposizione, in alternativa a un trattamento chirurgico ben più demolitivo e non sempre possibile. Tale trattamento è in genere ben tollerato dalla paziente e gravato da pochi effetti collaterali eccetto un eventuale eritema cutaneo circoscritto alla sola area trattata; da sottolineare la possibilità di un ulteriore trattamento in aree precedentemente irradiate, sempre a distanza temporale dal precedente.

Il ciclo delle cure radianti prevede singole applicazioni giornaliere della durata di pochi minuti; la terapia topica con pomate contenenti sulfadiazina argentica e acido ialuronico favorisce la riparazione cutanea e solo nel caso di possibile sepsi andranno utilizzate pomate contenenti antibiotico.

Non da ultimo, occorre sottolineare l'effetto psicologico positivo sulla paziente, dovuto alla risoluzione del dolore e della lesione deturpante.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that they have not relevant financial interests in this manuscript.

Bibliografia

1. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information (15/1/2011).
2. I numeri del cancro in Italia 2017. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. Disponibile sul sito <http://www.aiom.it/>
3. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894;20:497-555.
4. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
7. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Dec 19;347(25):1999-2009.
8. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer'. 2008. Disponibile sul sito http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
9. Nava G, Greer K, Patterson J, Lin KY. Metastatic cutaneous breast carcinoma: A case report and review of the literature. *Can J Plast Surg* 2009 Spring;17(1):25-7.
10. Bittencourt MJS, Carvalho AH, Nascimento BAM, et al. Cutaneous metastasis of a breast cancer diagnosed 13 years before. *An Bras Dermatol* 2015;90 (3 Suppl 1):S134-7.
11. Mordenti C, Peris K, Fargnoli MC, et al. Cutaneous metastatic breast carcinoma: A study of 164 patients. *Acta Dermatoven APA* 2000;9(4):143-8.
12. Helm T, Lee TC. Dermatologic manifestations of metastatic carcinomas. *Medscape* 2016: Disponibile sul sito <http://emedicine.medscape.com/article/1101058-overview#a5>.
13. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. Second edition, pag. 490-1.
14. Wachsmann F, Vieten H. *Summa Radiologica, metodi e procedimenti della terapia radiante*. Edizioni Piccin, Volume 16, parte 1, pag. 416-7.