

Dott. Elio Martin*

Apprezzabile risultato in un caso di carcinoma mammario e metastasi polmonari trattato con terapia biologica includente inibizione ormonale: considerazioni e precisazioni sulla condotta terapeutica.

Un caso di adenocarcinoma mammario con metastasi polmonari in premenopausa trattato con soppressione ipofisaria integrata nella terapia biologica nota come MDB. Positiva evoluzione con remissione completa. Considerazioni fisiopatologiche e farmacologiche.

*Medico Chirurgo - Specialista in Oncologia; Medico di Medicina Generale.

RIASSUNTO

Il Cancro della mammella è la prima causa di morte per neoplasia nel sesso femminile.

Nella malattia in fase avanzata i risultati non sono sostanzialmente cambiati negli ultimi anni. In questi casi lo scopo della terapia è la palliazione dei sintomi e l'aumento della sopravvivenza. Nei casi a lenta evoluzione, tempo alla recidiva superiore a 2 anni e recettori ormonali positivi, le prospettive di vita non sembrano cambiare con l'utilizzo della chemioterapia o della terapia ormonale; quest'ultima è gravata da minori effetti collaterali.

In questo studio (Case report) si riporta il risultato ottenuto dall'associazione di una terapia biologica (MDB) con una ormonoterapia (analogo LH-RH) in una paziente in pre-menopausa, non pretrattata, affetta da carcinoma della mammella con metastasi polmonari parenchimali multiple bilaterali. Da valutazioni radiologiche a 2, a 4, a 7 e a 11 mesi dall'inizio della terapia si mette in evidenza come si sia ottenuta una risposta parziale, mentre una valutazione radiologica a 16 mesi dall'inizio della terapia evidenzia la remissione completa che è presente anche all'ultimo controllo (13/4/2005) a 27 mesi dall'inizio della terapia. La paziente è tuttora in trattamento (terapia biologica, mentre l'ormonoterapia è stata sospesa nel dicembre 2004), la qualità di vita è buona e non ci sono stati effetti collaterali, ottenendo il controllo della malattia. Sarà da valutare coi prossimi esami di controllo se la paziente continuerà ad essere libera da malattia e, in caso di recidiva, se ci sarà un'ulteriore risposta modificando la terapia, ad esempio aggiungendo un inibitore competitivo per i recettori degli estrogeni o un inibitore selettivo della aromatasi. Sarà possibile anche ottimizzare la terapia biologica in base agli esami di laboratorio (prolattinemia, calcemia, ormone somatotropo, emocromo) in quanto trattasi di una terapia che deve essere modulata nel tempo per ogni singolo paziente.

In conclusione, in questo caso si è ottenuta una risposta completa con MDB + ormonoterapia, senza necessità di utilizzare una chemioterapia e quindi senza gli effetti collaterali tipici della chemioterapia.

INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella, prima causa di morte per neoplasie nel sesso femminile, è in aumento come incidenza [1] [2] [3].

In Italia si stimano oltre 30000 nuovi casi all'anno di carcinoma della mammella. L'incidenza aumenta con l'età, riconoscendosi due picchi: uno a 45 anni e uno oltre i 70 anni; la stessa incidenza, in provincia di Varese, passa da 15/100000 a 30 anni, a 90/100000 a 40 anni. Dopo la menopausa: 200/100000 a 50 anni, fino a 300/100000 a 70 anni. I fattori di rischio, oltre all'età, sono: la familiarità, il menarca precoce, la menopausa tardiva, l'obesità, le radiazioni ionizzanti, l'assunzione di estrogeni (a scopo anticoncezionale o come terapia sostitutiva in menopausa), la scarsa attività fisica, la dieta (iper calorica, povera di fitoestrogeni, di frutta e di verdura); inoltre il rischio diminuisce col numero di gravidanze. Se da un lato si sono affinate le tecniche chirurgiche (quadrantectomia, chirurgia mini-invasiva, tecnica del linfonodo sentinella), grazie anche a programmi di screening e quindi alla possibilità di una diagnosi precoce, la prognosi della malattia in fase avanzata non sembra sostanzialmente modificata. In effetti, il carcinoma della mammella metastatizzato, deve essere considerato attualmente una malattia cronica e quindi inguaribile e la strategia terapeutica pertanto è considerata palliativa (chemio +/- radio +/- ormonoterapia) con scopo di prolungare la sopravvivenza, di migliorare la qualità di vita e di prevenire le complicanze (es. radioterapia mirata in caso di metastasi localizzata ad una vertebra per prevenirne la frattura patologica) [4].

Scopo di queste terapie (in particolare della chemioterapia e dell'ormonoterapia) è anche quello di ottenere una risposta (Risposte obiettive = Risposte parziali + risposte complete). Si parla di risposta parziale se le dimensioni della malattia si riducono almeno del 50% e tale condizione permane per almeno un mese dal termine della chemioterapia. Si parla invece di risposta completa se regrediscono totalmente i segni clinico-strumentali della malattia e se tale condizione permane per almeno un mese dal termine della chemioterapia [5]. Perché un farmaco sia considerato attivo secondo la dichiarazione di Helsinki [6], deve esserci una percentuale di risposte (RP+RC) almeno del 20% con almeno una risposta completa. Questi dati si acquisiscono sperimentalmente negli studi clinici di fase II, finalizzati a valutare la percentuale di risposta. Quindi risposta completa non corrisponde a guarigione ma a scomparsa di tutti i segni della neoplasia per almeno un mese (o secondo altri per almeno tre mesi). Viene valutata anche la durata della risposta (intervallo libero da malattia in caso di RC o tempo alla progressione in caso

di RP), ma questo è un dato indipendente dalla percentuale di risposte. La percentuale di sopravvivenza viene determinata negli studi clinici di fase III o studi randomizzati (a doppio cieco) [5].

Sappiamo che in caso di recidiva dopo chemioterapia vengono selezionate cellule più resistenti ai farmaci e più aggressive; ciò è stato dimostrato nel 1979 da Goldie e Coldman (teoria della selezione mutagena). [7] [8].

Sappiamo anche che la chemioterapia ha una serie di effetti collaterali che altera notevolmente la qualità di vita dei pazienti.

Quindi, fatte tutte queste premesse, diventa lecito ricercare in letteratura la possibilità di applicare opzioni terapeutiche diverse dalla chemioterapia quando ciò è possibile e quando ciò non mette in pericolo la vita dei pazienti; tutto questo allo scopo di migliorare la qualità di vita senza diminuzione della aspettanza di vita.

Il carcinoma della mammella è in una buona percentuale dei casi ormonodipendente (ciò si verifica tanto più frequentemente quanto più differenziate sono le cellule neoplastiche). Quindi per pianificare la terapia è necessario definire le caratteristiche biologiche della neoplasia. I fattori predittivi indicano come la paziente risponderà ad un dato trattamento (es. stato recettoriale: ER, PgR). I fattori prognostici ci indicano se la paziente ha bisogno o meno di un trattamento (es. terapia adiuvante) [Tab. 1]. Sono elencati di seguito i principali fattori prognostici nel cancro della mammella: stato linfonodale, dimensioni del tumore primitivo, stadio, grado istologico, età (in premenopausa il rischio di recidiva è maggiore), C-erbB2, EGF-Receptor, p53, DNA-ploidy, neoangiogenesi. Per fare un esempio, il fatto che i linfonodi ascellari siano interessati o meno dalla malattia, è in relazione con la percentuale di pazienti libere da malattia (Disease Free Survival) a 5 e a 10 anni dall'intervento chirurgico ed eventuale terapia adiuvante (DFS: N-: 79% a 5 anni e 72% a 10 anni; N+: 36% a 5 anni e 25% a 10 anni).

Studi clinici hanno evidenziato che non c'era differenza nella sopravvivenza in gruppi di donne in premenopausa con carcinoma mammario in fase metastatica trattate con chemioterapia o con ormonoterapia se venivano rispettati alcuni criteri: malattia a lenta crescita, lungo intervallo libero dalla chirurgia radicale (> 2 anni), età > 35 anni, recettori ormonali positivi, localizzazioni nei tessuti molli e nello scheletro [4].

È stato evidenziato anche che le cellule del carcinoma mammario, nella maggior parte dei casi, esprimono i recettori per la somatostatina [9].

Quindi in questi casi è possibile prospettare la possibilità di una terapia ormonale [10] [11] [12] [13] associata ad una terapia biologica comprensiva anche di Somatostatina. A questo proposito, i Ricercatori del Baylor College of Medicine (Houston, Usa) hanno effettuato una meta-analisi per verificare il reale ruolo degli analoghi della Somatostatina nel carcinoma mammario metastatizzato. In questi casi il trattamento con gli analoghi della Somatostatina era associato ad

una risposta antitumorale superiore al 40% con pochi effetti indesiderati. [14].

Nelle donne in premenopausa con carcinoma della mammella metastatico trattate con ormonoterapia i risultati migliori si ottengono utilizzando l'associazione LH-RH analogo + antiestrogeno recettoriale (tamoxifen) [4].

Nella Tab 2 sono riportate le linee guida internazionali della terapia medica del carcinoma della mammella in fase metastatica.

Nel caso clinico riportato in questo studio si è scelto di utilizzare il solo LH-RH analogo in quanto in letteratura erano descritti casi con metastasi polmonari che avevano ottenuto una risposta completa senza l'associazione del tamoxifen [10]; inoltre, sempre nel caso riportato nel presente studio, viene associata una terapia biologica all'LH-RH analogo. La possibilità di utilizzare il tamoxifen oppure un inibitore selettivo dell'aromatasi viene riservata per un secondo tempo, in caso di progressione della malattia. La scelta di utilizzare sequenzialmente l'ormonoterapia è in relazione anche alla possibilità di ridurre così gli effetti collaterali.

In caso di applicazione di terapie biologiche in oncologia i criteri di valutazione dovrebbero essere finalizzati non principalmente ad ottenere una risposta parziale o completa, ma una stabilizzazione di malattia associata a un miglioramento della qualità di vita e ad un aumento di sopravvivenza [15] [16] [17] [18]. Gli ultimi due punti non sono necessariamente dipendenti dalla risposta obiettiva.

Quindi se lo scopo della chemioterapia è quello di eliminare i segni di tumore, diverso è lo scopo di una terapia biologica. Il risultato finale in termini di sopravvivenza non dovrebbe cambiare, ma con la terapia biologica, grazie ai minori effetti collaterali, possiamo ottenere una migliore qualità di vita. Ancora, la terapia biologica, a differenza della chemioterapia, non induce una selezione di cellule più indifferenziate e quindi più aggressive. Pertanto in caso di progressione dopo o in corso di terapia biologica ci saranno maggiori possibilità di controllare la malattia, in quanto ancora responsiva ai farmaci.

Ma sono necessari ulteriori studi per valutare i criteri e il razionale di impiego di queste innovative possibilità terapeutiche.

Tab. 1 Terapia medica adiuvante del carcinoma mammario (lo stato dell'arte)

Stato linfonodale	N-		N+	
Recettori ormonali	ER o PgR+	ER o PgR-	ER o PgR+	ER o PgR-
PREMENOPAUSA				
			CT+Tam	CT
basso rischio	+/- Tam	/		
rischio intermedio	Tam+/-CT	CT(1)		
alto rischio	CT+Tam	CT		
POSTMENOPAUSA				
			Tam+CT	CT
basso rischio	+/- Tam	/		
rischio intermedio	Tam+/-CT	CT(1)		
alto rischio	Tam+CT	CT		
>70 ANNI				
			Tam	CT
basso rischio	+/- Tam	/		
rischio intermedio	Tam	/		
alto rischio	Tam	+/-CT(2)		

(1)Opzionale

(2)In base alla situazione clinica della paziente.

Legenda: ER= recettori per gli estrogeni; PgR=recettori per il progesterone; CT=Chemio o Polichemioterapia; Tam=Tamoxifene.

Tab. 2 Terapia medica del carcinoma della mammella in fase metastatica (lo stato dell'arte).

Recettori ormonali	ER e/o PgR +(*)	ER e/o PgR -
PREMENOPAUSA		
	1) Soppressione ovarica (anche LH-RH analoghi) +/- Tam	CT
	2) Antiestrogeni (Tam, Toremifene)	
	3) Inibitori della aromatasi	
	4) Progestinici	
POSTMENOPAUSA		
	1) Antiestrogeni (Tam, Toremifene)	CT
	2) Inibitori della aromatasi	
	3) Progestinici	

Legenda: ER=recettori per gli estrogeni. PgR=recettori per il progesterone. Soppressione ovarica: castrazione chirurgica o chimica con LH-RH analoghi (Goserelin, Triprorelin, Leuprorelin). Tam=Tamoxifene. CT=Chemio o Polichemioterapia. Inibitori della aromatasi (Non selettivo: Aminoglutetimide; selettivi: Letrozolo, Formestane, Anastrozolo, Exemestane). Progestinici: Medrossiprogesterone acetato.

(*)In casi particolari (metastasi epatiche, metastasi polmonari con linfangite carcinomatosa) la risposta all'ormonoterapia è inadeguata anche se i recettori ormonali sono positivi; in questi casi le linee guida prevedono la chemioterapia. Anche in caso di metastasi cerebrali la risposta all'ormonoterapia è inadeguata, perciò in questa situazione è prevista la radioterapia.

CASE REPORT

È stato preso in considerazione il caso clinico di una donna di 40 anni affetta da "localizzazioni secondarie polmonari parenchimali multiple bilaterali in pz con esiti di quadrantectomia sin (12/1998) x neopl. mammaria (Tis) e pregressa endometriosi".

Dai dati anamnestici si rileva quanto segue:

Paziente affetta da sindrome di Gilbert.

Appendicectomia in età infantile.

Nel 1991 Curata con Danatrol e Dimetrose per endometriosi uterina.

Nel 1996 exeresi chirurgica di papilloma (benigno) mammella sinistra.

Nel dicembre 1998, all'età di 33 anni, sottoposta a quadrantectomia superiore sinistra per neoplasia mammaria (carcinoma mammario intraduttale: carcinoma papillare in situ ben differenziato -G1-).

Un Rx torace effettuato il 17/10/2002 come follow-up, quando la paziente aveva 37 anni, evidenziava: "In parailare sx presenza di opacità rotondeggiante a limiti netti di 2,3 cm; altra del diametro di 1 cm all'angolo cardio-diaframmatico dx; altra ancora più piccola in retrocardiaca sin."

[fig. 1 e 2].



Fig. 1

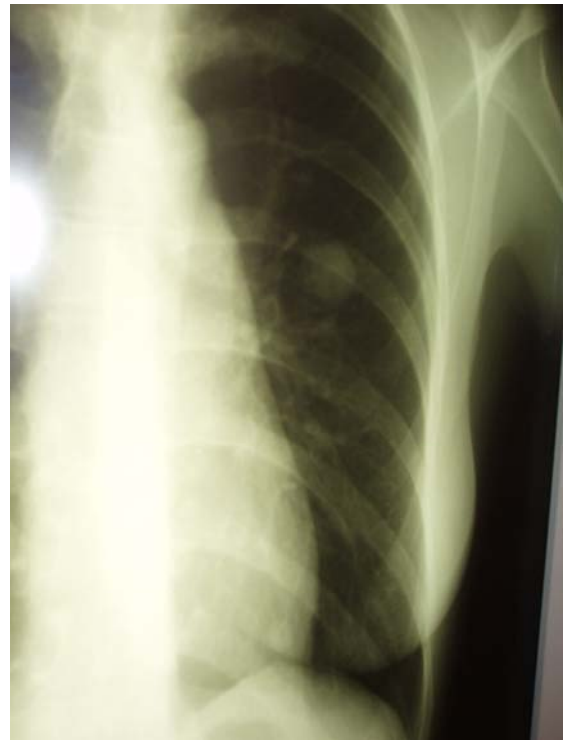
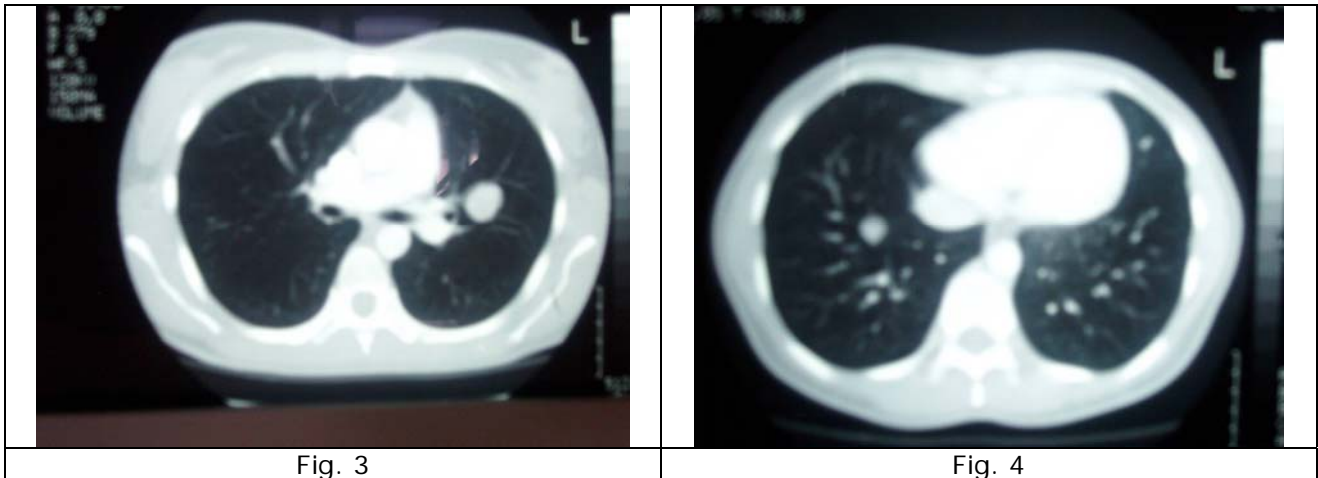


Fig. 2

Una TAC torace + addome volumetrica con mdc del 04/11/2002 evidenziava: "diverse forme nodulari a carico di entrambi i polmoni soprattutto nella metà inferiore con dimensioni comprese tra 5 mm e 2 cm di tipo in prima ipotesi replicativo. Non linfo-adenomegalie mediastiniche o ilari polmonari bilateralmente. Non lesioni focali in ambito addominale e pelvico; pancreas un poco ingrossato a livello della coda senza che si rilevino lesioni focali a suo carico (pancreas florido, sostanzialmente normale in età giovanile)". [Fig. 3 e 4]



Esami di laboratorio del 9/10/2002: bilirubina tot=1.38mg/dl, urine: HB+-. Nella norma: emocromo con formula e piastrine, VES, glicemia, urea, creatinina, ALP, AST, ALT, gGT, LDH, Na, K, Cl, calcemia(9.8mg/dl), IgG, IgA, IgM, CA15.3(24), prolattinemia, estradiolo (171 pg/ml compatibile con età fertile) elettroforesi proteica, C3, C4, HGH(0.02 ng/ml), idrossiprolinuria, tipizzazione linfocitaria (CD4/CD8=2.98>).

L'obiettività era negativa (ECOG 0).

In conclusione, eravamo in presenza di ripresa della malattia a livello parenchimale polmonare bilaterale.

La paziente e i familiari sono stati correttamente informati della situazione. La paziente ha deciso di non sottoporsi alla broncoscopia, esame che viene effettuato in questi casi per approfondimento diagnostico; ha rifiutato la chemioterapia e ha accettato di effettuare la cosiddetta Multiterapia Di Bella e un'ormonoterapia.

Pertanto il 06/11/2002 è stata avviata una ormonoterapia con Leuprorelina acetato (LH-RH analogo) 3.75 mg 1 f i.m. al mese allo scopo di inibire la funzione ovarica. La paziente era in età fertile e visto che il tumore primitivo era ben differenziato era molto probabile che si trattasse di una forma estrogeno-dipendente; pertanto, con questo farmaco, in seguito all'inibizione della produzione delle gonadotropine ipofisarie si induce una inibizione (reversibile) della funzione ovarica con diminuzione del livello di estradiolo sierico. In questi casi si può anche associare un inibitore competitivo dei recettori cellulari per gli estrogeni (es. Tamoxifene) o un inibitore dell'aromatasi (quest'ultima classe di farmaci in genere è di seconda scelta). È stato scelto di usare il solo LH-RH analogo per ridurre al minimo gli effetti collaterali, riservando la associazione con le altre classi in un secondo tempo in caso di necessità. Visto che la paziente ha rifiutato la broncoscopia e quindi non è stato possibile definire le caratteristiche biologiche della malattia metastatica, si è pensato di utilizzare il criterio ex adjuvantibus (se ci sarà una risposta con

l'endocrinoterapia saremo in presenza di una neoplasia con recettori ormonali positivi). Oltre all'analogo LH-RH è stata avviata anche la cosiddetta M.D.B. utilizzando i seguenti farmaci:

1) Axeroftolo palmitato 125 mg + acido trans-retinoico 125 mg + betacarotene 500 mg + alfa tocoferil acetato 250 cc preparato magistralmente in assenza di ossigeno: 1 cucchiaino non metallico al mattino a digiuno assieme a 8 gtt (=0.266 mg) di Diidrotachisterolo nello stesso cucchiaino. [19] [20] [21] [22] [23] [24].

2) Melatonina 2 mg cgt adenosina + glicina rapporto molare 1/4/8 in compresse: 1 cp dopo colazione, 2 cp dopo pranzo e 5 cp dopo cena [25] [26] [27].

3) Selenio DL Metionina capsule da 50 microgrammi preparate magistralmente: 1 cps al mattino a digiuno [28].

4) Ciclofosfamide cp da 50 mg: 1 cp 2 volte al dì dopo i pasti principali [29].

5) Bromocriptina 2.5 mg: 1/2 cp dopo pranzo e 1/2 di cp dopo cena [30] [31].

6) S-Adenosilmetionina cp da 400 mg: 1 cp a metà mattina.

7) Calcio gluconato lattato 2940 mg; calcio carbonato 300 mg (corrispondenti a 500 mg di calcio ione): 1 cp effervescente dopo pranzo.

8) Somatostatina: 3 mg sottocute con siringa temporizzata in 8 ore ogni notte [14] [30] [31].

-Esami di laboratorio del 7/12/2002: GB4800, N63.7%, L24.5%, GB4140000, HB12.2, HT37.6%, MCV90.8, MCHC32.5%, CEA=1(vr<5), CA15.3=24(vr<32), TPA=96>(vr<80), calcemia=9,4. CYFRA21.1=1.5(vr<3.3)

-29/11/2002 Mammografia + eco mammaria negative.

-26/11/2002 TAC cerebrale con mdc: negativa.

-11/01/2003 ECO ADDOME COMPLETO: negativa.

-13/11/2002 Scintigrafia ossea TB: negativa.

-Esami di laboratorio del 02/01/2003: GB4200< N64% L19.7%(827<), M14.2%>, GR4090000<, HB12.4, HT37.5%, MCV=91.6, PLT208000. Nella norma CEA(1), TPA(61; in diminuzione: TPA del 7/12/2002=96 con vr<80), CYFRA21.1(1.9; 7/12/2002 CYFFRA=1.5 con vr<3.3), CA15.3(26; 7/12/2002 CA15.3=24 con vr<32), calcemia(9.6).

-Rx torace del 03/01/2003: Nei confronti del prec. esame del 17/10/2002, appaiono sensibilmente ridotte di volume le opacità note a carico dei campi polmonari. In particolare quella in regione parailare superiore sinistra misura attualmente circa 1.5 cm di diametro [fig. 5 e 6]



Fig. 5



Fig. 6

20/01/2003: L'obiettività continuava ad essere negativa (ECOG 0); calo ponderale di circa 7 Kg da novembre 2002 a gennaio 2003 (Gennaio 2003 peso 48 Kg x 164 cm di altezza: BMI=17.9).

C'è stata una risposta alla terapia come dimostrato dalla radiografia del torace di gennaio 2003 e dalla diminuzione del marcatore tumorale denominato TPA, aumentato ad un precedente controllo.

La terapia rimane invariata, con la sospensione della S-Adenosilmetionina e del calcio e con l'aggiunta di:

- 1) Acido Ursodesossicolico 225 mg: 1 cp dopo colazione e
- 2) Pancrelipasi (pancreatina da pancreas di suino con potere enzimatico per capsula pari a : lipasi 1300 unità FU; Amilasi 1050 unità FU; proteasi 550 unità FU): 1 + 2 + 1 capsule al di.

Tali farmaci sono stati inseriti per modulare la terapia in quanto la somatostatina, oltre ad inibire l'ormone somatotropo, ha anche una azione di inibizione sulle secrezioni bilio-pancreatiche.

Inoltre si riduce la posologia della ciclofosfamide a 50 mg po una volta al giorno dopo pranzo.

26.03.2003

-Esami di laboratorio del 06/3/2003: GB4900 N59.1% L25.2%(1235), GR3940000 HB12.8

HT37.5% MCV95.2 MCH32.4> MCHC34 PLT245000, glicemia69, bilirubina tot=1.49>, AST=50>, ALT=90>, TPA=152>(vr<80; in aumento), CEA=2(nella norma), CYFRA21.1=1.6(nella norma), CA15.3=26(nella norma) Calcemia10.8>, tipizzazione linfocitaria (CD4/CD8=1.9, CD19=2.8%<). Nella norma VES, urea, creatinina, ALP, gGT, LDH, Na, K, Cl, IgG, IgA, IgM, es. urine, HGH, C3, C4, prolattinemia, estradiolo(47pg/ml), idrossiprolinuria, elettroforesi proteica.

-TAC TOCACE+ ADDOME COMPLETO SENZA E CON MDC del 28/02/2003: Rispetto all'ultimo precedente esame del 4/11/2002 il quadro attualmente è migliorato. In particolare sono ridotte le lesioni nodulari note alivello polmonare. Attualmente sono evidenti complessivamente 5 formazioni nodulari; la >, al segmento anteriore del lobo polmonare sup. di sin, risulta ridotta a 1.5 cm di diametro massimo (rispetto agli oltre 2 cm del precedente esame). Non linfadenomegalie ilo-mediastiniche nè versamento. Regolare il quadro addominale. [Fig. 6 e 7]



Fig. 7

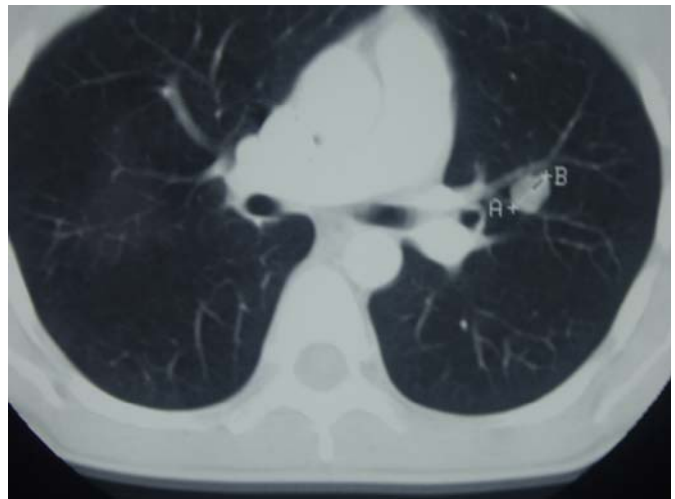


Fig. 8

26/3/2003: L'obiettività continua ad essere negativa (ECOG 0). Peso stazionario (48 Kg x 164 cm di altezza: BMI=17.9).

In conclusione, c'è stata una risposta alla terapia come dimostrato dalla TAC toraco addominale di febbraio 2003; tuttavia c'è stato un aumento del TPA (ma non degli altri marcatori) e un discreto aumento delle transaminasi.

Vista comunque la risposta evidenziata alla TAC continua con la terapia in atto. Per la comparsa di

una modesta ipercalcemia (10.6 mg/dl) viene diminuita la posologia del Diitrotachisterolo da 8 gocce (=0,266 mg) a 6 gocce (=0,2 mg) ogni mattina. Si riduce anche la posologia dell'Endoxan a 50 mg po dopo pranzo a di alterni.

-Esami di laboratorio 6/5/2003: GB4300< GR4020000 HB12.6 HT38.3% MCV95.3 MCH31.3 MCHC32.9< PLT212000 N54.3% L27.8%(1195) M13.5%> E2.5% B1.9%> CEA=2 TPA=42(normalizzato), CYFRA21.1=1.1(normale), CA15.3=23(normale); Calcemia10.3 mg/dl (normale).

-Metà maggio 2003 ricerca sangue occulto feci x 3 = negativo.

-30/5/2003 GB4700< N57% L24.8%(1166) M13.8%>, GR4180000 HB13 MCH31.2, PLT266000. Nella norma bilirubina, ALP, transaminasi (normalizzate), gGT, LDH, calcemia(10.1mg/dl), CA15.3(24; vr<32), TPA(27), CYFRA21.1(1.4).

31/5/2003 ECO ADDOME COMPLETO negativa (inv risp all'11.1.2003).

31/5/2003 RX TORACE: Nei confronti del prec. esame del 03/01/2003 ulteriore marcata riduzione delle opacità note nei campi polmonari, la > delle quali, in parailare sin. presenta attualmente diametro massimo di circa 1 cm.

-19/6/2003 L'obiettività continua ad essere negativa (ECOG 0). Peso 49 Kg x 164 cm di altezza: BMI=18.2.

In conclusione, c'è stata una ulteriore riduzione delle dimensioni delle lesioni ripetitive polmonari parenchimali, a dimostrazione che la terapia in atto continua ad essere efficace. Normali i marcatori tumorali (in particolare si è normalizzato il TPA) e normali anche gli indici di funzionalità epatica.

Continua la terapia con le seguenti modifiche:

Somatostatina: 3 mg sottocute in 8 ore per 5 notti alla settimana;

Ciclofosfamide: 50 mg po dopo pranzo 3 volte alla settimana.

-Nei controlli radiologici successivi c'è stata una progressiva riduzione volumetrica e numerica delle lesioni ripetitive parenchimali polmonari e la TAC torace + addome completo con mdc del 17.3.2004 ha evidenziato remissione completa [fig. 9 e 10].



Fig. 9

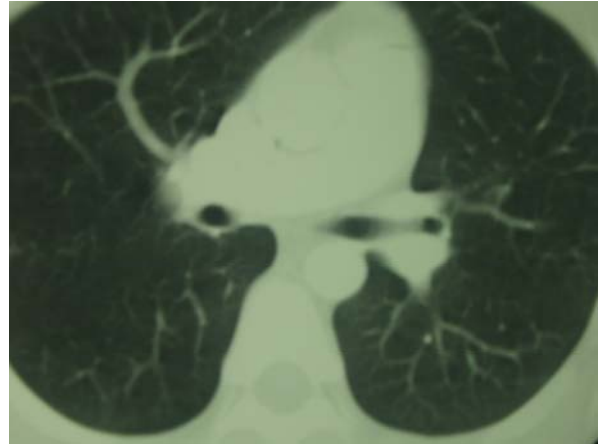


Fig. 10

La paziente è libera da malattia anche alla TAC torace + addome con mdc del 13.04.2005 [fig. 11 e 12].



Fig. 11

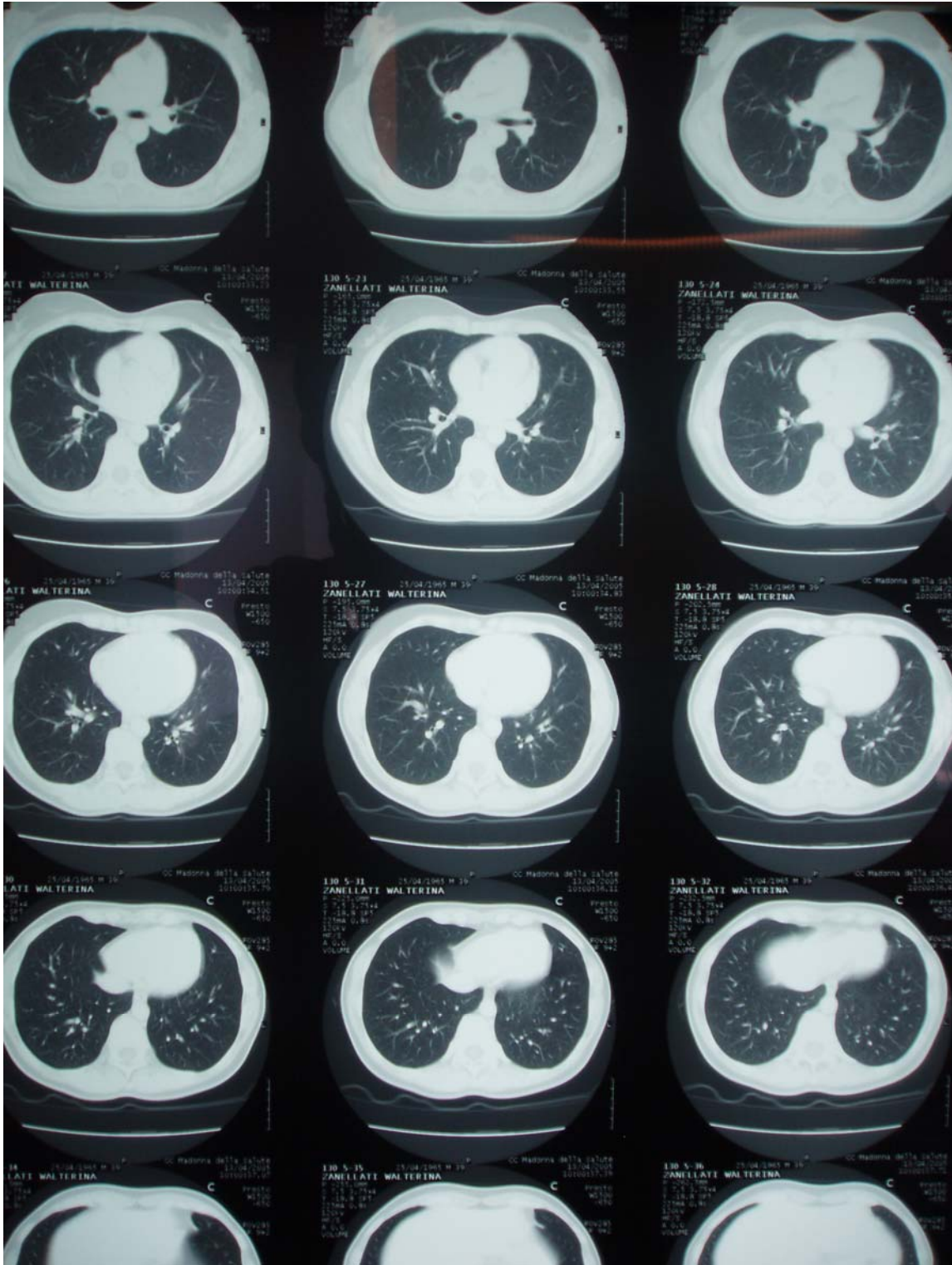


Fig. 12

L'LH-RH analogo è stato sospeso nel dicembre 2004 e la paziente prosegue con la sola terapia biologica.

CONCLUSIONI

Come si evince dall'esposizione clinica e dalle immagini radiologiche c'è stata una risposta completa alla terapia (Multiterapia Di Bella + LH-RH analogo).

La qualità di vita è buona e la terapia non è stata gravata da effetti collaterali.

Si può osservare come nella terapia sia stato inserito un chemioterapico (Ciclofosfamide per via orale); tale farmaco, previsto nell'ambito della MDB, a questi dosaggi e somministrato per os non induce gli effetti collaterali di una chemioterapia somministrata ciclicamente per via endovenosa. Inoltre lo scopo di tale somministrazione (continuativa) è anche quello di indurre l'apoptosi [29], cioè la morte cellulare programmata, caratteristica che è stata persa nelle cellule neoplastiche.

La paziente è ancora in terapia (la sola terapia biologica in quanto l'ormonoterapia è stata sospesa alla fine del 2004) e prosegue il follow up. In caso di ripresa di malattia sarà possibile riprendere l'ormonoterapia aggiungendo eventualmente un inibitore competitivo dei recettori per gli estrogeni o un inibitore delle aromatasi di ultima generazione (es. letrozolo). Tali farmaci sono gravati da meno effetti collaterali rispetto all'aminoglutetimide, inibitore delle aromatasi, ma anche di altre funzioni della corticosurrenale tale da richiedere l'associazione di cortone acetato. Inoltre l'aminoglutetimide ha un'emivita breve e richiede più somministrazioni giornaliere, mentre i farmaci di ultima generazione di questa classe permettono un'unica somministrazione giornaliera. Sarà possibile ottimizzare i risultati modificando opportunamente anche la MDB in quanto necessita di essere modulata nel tempo e per ogni paziente in base a vari parametri di laboratorio (es. emocromo, prolattinemia, ormone somatotropo).

Concludendo, in questo caso si è ottenuta una completa con MDB + ormonoterapia, senza necessità di utilizzare una chemioterapia e quindi senza gli effetti collaterali tipici della chemioterapia.

Saranno necessari ulteriori studi per valutare i criteri e il razionale di impiego di queste innovative possibilità terapeutiche chiamate comunemente "terapie biologiche", gruppo terapeutico di cui fa parte anche la MDB.

BIBLIOGRAFIA

1. Breast cancer in Austria: epidemiology and risk factors; Author: Jakesz R, Schemper M, Friedl HP, Volume: 98 Issue: 1, Page: 1-7 Year: 1986 Source: Wien Klin Wochenschr.
2. An epidemiological assessment of increasing incidence and trends in breast cancer in Mumbai and other sites in India, during the last two decades. Author: Yeole BB, Kurkure AP Source: Asian Pac J Cancer Prev, 4(1): 51-6 2003.
3. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Author: Remontet L et al. Source: Rev Epidemiol Sante Publique, 51(1 Pt 1): 3-30 2003.
4. I tumori della mammella: linee guida sulla diagnosi il trattamento e la riabilitazione. Forza Operativa sul Carcinoma Mammario, Coordinatore: U. Veronesi. Scientific Press 3/2001.
5. Manuale di Oncologia Medica; G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna. Masson Italia Editori, 1987].
6. Lionetto R. Aspetti etici della sperimentazione clinica. Servizio di Epidemiologia Clinica e Sperimentazioni Controllate-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro-Genova.
7. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. Goldie J.H., Coldman A.J. Cancer Res. 44,3643-3653, 1984.
8. Genetic instability in the development of drug resistance. Goldie J.H., Coldman A.J. Sem. Oncol. 12, 222-230, 1985.
9. True positive somatostatin receptor scintigraphy in primary breast cancer correlates with expression of sst2A and sst5. Author: Schulz S , Helmholz T , Schmitt J, Franke K, Otto HJ, Weise W. Source: Breast Cancer Res Treat, 72(3): 221-6 2002.
10. Sustained complete response in lung metastasis of breast cancer by goserelin--report of two cases Author: Kuroi K, Tominaga T Source: Gan To Kagaku Ryoho, 29(4): 589-94 2002.
11. An objective biochemical assessment of therapeutic response in metastatic breast cancer: a study with external review of clinical data. Williams MR, Turkes A, Pearson D, Griffiths K, Blamey

RW. Br J Cancer. 1990 Jan;61(1):126-32.

12. The depot GnRH analogue goserelin in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer--a 5-year experience and further endocrine therapies. Cooperative German Zoladex Study Group. Kaufmann M, Jonat W, Schachner-Wunschmann E, Bastert G, Maass H. *Onkologie*. 1991 Feb;14(1):22-4, 26-8, 30.

13. LH-RH analogue Zoladex in the treatment of pre- and perimenopausal women with metastatic breast cancer (results of the Italian Cooperative Study). Bianco AR, Rosso R, Calabresi F, Fiorentino M, Lopez M, Sismondi PG, Lenti R, Fosser V, De Placido S, Perrone F, et al. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1991;12(6):429-37.

14. Dolan JT et al, *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 227-233.

15. Collaborative clinical trials: quality or quantity? Author: Tannock IF Source: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49(2): 339-43 2001.

16. Selecting and validating biologic markers for drug development. Author: Colburn WA Source: *J Clin Pharmacol*, 37(5): 355-62 1997.

17. Development of angiogenesis inhibitors for cancer therapy. Author: Eckhardt SG, Pluda JM Source: *Invest New Drugs*, 15(1): 1-3 1997.

18. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. Author: Hayes DF et al. Source: *J Natl Cancer Inst*, 88(20): 1456-66 1996.

19. Unconventional therapies for cancer: Vitamins A, C and E. The Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. Kaegi E. *CMAJ*. 1998 Jun 2;158(11):1483-8.

20. Retinoid receptors in human lung cancer and breast cancer. Zhang XK et al. *Mutat Res*. 1996 Feb 19;350(1):267-277.Review.

21. Vitamin A augmentation of the effects of chemotherapy in metastatic breast cancer after menopause. Randomized trial in 100 patient. Israel L. et al. *Ann Med Interne (Paris)*. 1985; 136(7):551-554. French.

22. Vitamin A, retinoids and breast cancer. Moon R. *Adv Exp Med Biol.* 1994; 364; 101-107. Review.
23. The Combination of a Potent Vitamin D3 Analog, EB 1089, with Ionizing Radiation Reduces Tumor Growth and Induces Apoptosis of MCF-7 Breast Tumor Xenografts in Nude Mice. Sujatha Sundaram et al., *Clin Cancer Res* 2003 9: 2350-2356.
24. Growth inhibition of both MCF-7 and Hs578T human breast cancer cell lines by vitamin D analogues is associated with increased expression of insulin-like growth factor binding protein-3. Colston K.W., Perks C.M., Xie S.P., Holly J.M.. *J. Mol. Endocrinol.*, 1998 Feb; 20(1): 157-62.
25. Melatonin and mammary cancer: a short review. Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. *Endocr Relat Cancer.* 2003 Jun; 10(2):153-9.
26. Melatonin and malignant disease. Tamarkin L, Almeida OF, Danforth DN Jr. *Ciba Found Symp.* 1985; 117:284-99.
27. Melatonin in human breast cancer tissue: association with nuclear grade and estrogen receptor status. Maestroni GJ, Conti A. *Lab Invest.* 1996 Oct; 75(4):557-61.
28. Selenium in breast cancer. Lopez-Saez JB, Senra-Varela A, Pousa-Estevez L. *Oncology.* 2003; 64(3):227-31.
29. Cyclophosphamide Induces Caspase 9-Dependent Apoptosis in 9L Tumor Cells. Schwartz P.S. and Waxman D.J. *Mol. Pharmacol.*, December 1, 2001; 60(6): 1268 - 1279.
30. Novel endocrine therapies in breast cancer. Klijn JG; Seyono-Han B; Bontenbal M; Seynaeve C; Foekens J. *Acta Oncol.* 1996; 35 Supp. 5:30-7.
31. Somatostatin in Cancer Therapy. One of the main components of Dr. Di Bella's method is the growth hormone inhibitor somatostatin. Here is an abstract on it. L. Di Bella L. Gualano M.T. Rossi & G. Scalera. 2nd International Symposium of Somatostatin. Athens June 1-3 1981.