

Trattamento di metastasi epatica singola da carcinoma mammario operato. (Presentazione di un caso clinico e revisione della Letteratura)



Ann. Ital. Chir., LXXII, 6, 2001

F. Lemma, F. De Francesco, M. Marullo,
A. Cancellieri, A. Querci, C. Trimboli

Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia Generale
Unità Operativa di Oncologia Chirurgica
Dir.: Prof. F. Lemma

Introduzione

Nella storia naturale del cancro mammario, la localizzazione metastatica a carico del fegato, rappresenta un chiaro elemento indicatore di malattia avanzata essendo nella maggior parte dei casi legata a localizzazioni multiple a carico dello stesso organo e/o di organi e tessuti diversi. L'osservazione di una metastasi singola a carico del III° segmento epatico in una paziente operata per carcinoma mammario e il successivo trattamento chirurgico della metastasi, ci hanno suggerito la stesura della presente nota.

Caso clinico

R.V. di anni 66, operata due anni addietro di mastectomia radicale destra sec. Patey per carcinoma duttale infiltrante (Stadio: pT2, pN_{1bii} M0 RE +) a carico della mammella destra e trattata con terapia antiblastica sec. schema ADM per quattro + CMF per sei cicli + ADM secondo ciclo.

Nel corso dei routinari follow-up si evidenziò la comparsa di una lesione nodulare a carico del III° segmento epatico di circa 9 mm di diametro con caratteri ecografici tipici per lesione ripetitiva (Fig. 1). La successiva agobiopsia ecoguidata con tipizzazione istologica, confermò il sospetto di una metastasi da carcinoma mammario.

Abstract

THE TREATMENT OF INSULATED HEPATIC METASTASIS FROM OPERATED BREAST CARCINOMA. (CASE REPORT AND LITERARY REVIEW)

In the natural history of the breast cancer, the liver metastatic location represents a clear element of an advanced stage of the disease, because it is often accompanied to multiple locations in the same organ and/or in different organs and tissues. The finding into two years after the primary intervention, during the ordinary follow-up, of an insulated metastasis in the 3rd hepatic segment in a patient operated for breast carcinoma, and the following surgical treatment of the metastasis, have suggested us to draft this note. The finding of a single metastasis in the liver in patients operated for breast carcinoma imposes a reevaluation of the stage of sickness to highlight the contemporary presence of subsequent distance metastatic location; the negativity of the instrumental investigations performed has triggered the question about the type of therapeutic treatment to do to the patient. The range of therapeutic hypothesis spaces from the ultrasound guided mini-invasive techniques (alcoholization, infusion of LAK cells, use of radio frequencies), to the chemotherapy, so general that local one, by means of super selective catheterization of the hepatic artery, up to the, finally, minus usual (in these cases) surgical therapy. In the patient observed we have chosen the surgical treatment, consisting of a segmentary resection, we haven't any complication, neither intra- nor post-operative, and the patient was discharged in 8th day.

Our choice of the surgical approach has been consequence of an attentive evaluation so of the clinical indicators of the patient (good general conditions, bulk of the injury and surgical treatableness) that of the biological parameters of the neoplasm.

The results of our experience, in line with what indicated from the other AA., encourage the choice of the surgical treatment of the insulated hepatic metastasis from breast carcinoma, with the awareness of the concept of "adjuvant" that it necessarily engages in such circumstances, and, however, after an accurate selection of the patients.

Key words: Mammary carcinoma, hepatic metastasis.

La paziente veniva pertanto sottoposta a rivalutazione di malattia al fine di evidenziare la eventuale presenza di ulteriori localizzazioni metastatiche a distanza, mediante



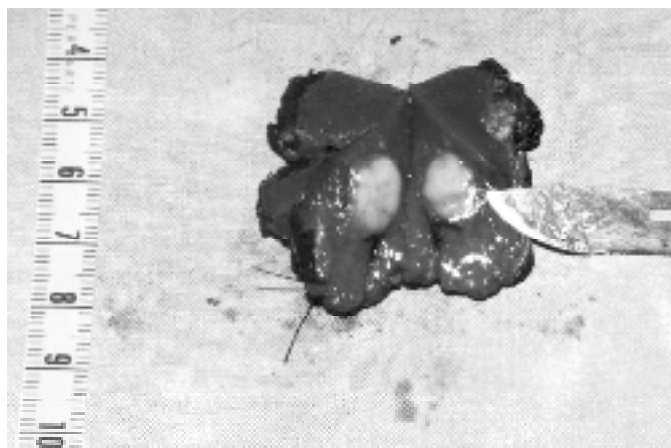


Fig. 4: Pezzo operatorio. Lesione metastatica con ampio margine di tessuto sano rispetto ai margini di sezione.

proceduto a segmentectomia tipica, effettuando il clamping intermittente (15 m' seguiti da 5 m' di irrorazione) dell'ilo epatico (Fig. 2).

Nella resezione del parenchima abbiamo utilizzato il bisturi ad Argon Laser, strumento a nostro avviso di grande utilità per la estrema versatilità d'uso con indubbi pregi sia in termini di rapidità che di precisione, il suo impiego ci ha pertanto consentito di azzerare i rischi di sanguinamento, temibile complicanza in questa delicata chirurgia. (Fig. 3 a-b). Nel contesto del III segmento resecato è stata riscontrata la lesione ripetitiva, con ampio spessore di parenchima epatico macroscopicamente sano rispetto ai margini della resezione; l'esame istologico ne ha infine confermato la natura ripetitiva da carcinoma mammario duttale infiltrante (Fig. 4).

Il decorso postoperatorio è stato del tutto privo di complicanze, consentendoci la dimissione in VIII giornata.

Discussione

L'approccio chirurgico sia pure ancora controverso e per certi aspetti "aneddotico" può oramai ritenersi un ulteriore strumento nella strategia terapeutica per il trattamento delle lesioni metastatiche epatiche da cancro della mammella.

L'efficacia della resezione epatica diventa significativa nell'ottica di un trattamento multidisciplinare (14) della malattia neoplastica; questa chirurgia deve essere tuttavia riservata a pazienti con progressione di malattia isolata e controllata mediante trattamento sistemico (chemio-ormonoterapico).

Nella nostra esperienza, e concordemente con gli altri AA. la chirurgia diviene "adiuvante" e, se seguita da un decorso postoperatorio scevro da complicanze, migliora la sopravvivenza sia in termini assoluti che di qualità di vita. Significativi e promettenti a tal proposito sono i risultati a 5 anni, riportati in Letteratura, se raffrontati con la scarsa aspettativa di vita una volta posta dia-

gnosi di ripresa di malattia a localizzazione epatica (1, 2, 6, 11, 12, 13, 14, 18).

Per quanto riguarda fattori quali il numero di localizzazioni, l'intervallo di insorgenza dal primario intervento e la stadiazione, essi non sembrano influenzare in maniera diretta i risultati, piuttosto devono essere tenuti in debito conto in quanto fattori indicativi della "aggressività" biologica della malattia.

La ripresa di malattia e pertanto la riconsiderazione del cancro della mammella come malattia sistemica; imporrà vieppiù una selezione rigida dei pazienti da sottoporre a resezione chirurgica ancor più delle stesse varie possibili localizzazioni (dal fegato, al polmone al cervello ecc).

La valutazione delle caratteristiche biologiche della neoplasia già routinariamente effettuata con le metodiche citofluorimetriche, si è arricchita di recente con lo studio della espressione genetica (geni BRCA1 o BRCA2 corrieri della mutazione) che fornisce un ulteriore sensibile parametro da valutare nella scelta della strategia terapeutica.

L'individuazione del sottogruppo di pazienti affetti da cancro della mammella a prognosi più severa, diventa pertanto determinante nella strategia terapeutica anche in caso di ripresa di malattia, ed i parametri molecolari del tumore diventano a nostro avviso, concordemente con quanto riportato in Letteratura, uno strumento indispensabile per la corretta strategia terapeutica (4, 9).

In conclusione l'insieme delle valutazioni su esposte ricavate sia dalla esperienza personale che da una attenta analisi della recente Letteratura, porta a guardare con fiducia i risultati del trattamento chirurgico delle lesioni ripetitive epatiche da cancro della mammella.

Un sicuro miglioramento dei risultati a lungo termine deriverà a nostro avviso comunque soprattutto dalla accurata selezione dei pazienti nell'ottica di un approccio multidisciplinare, con l'utilizzo al meglio delle odierne ampie possibilità sia terapeutiche che diagnostiche.

Riassunto

Nella storia naturale del cancro mammario, la localizzazione metastatica a carico del fegato rappresenta un chiaro elemento indicatore di malattia avanzata, essendo nella maggior parte dei casi accompagnata a localizzazioni multiple a carico dello stesso organo e/o di organi e tessuti diversi.

L'osservazione a distanza di circa 2 anni dal primitivo intervento, nel corso dei routinari follow-up, di una metastasi singola a carico del III° segmento epatico in una paziente operata per carcinoma mammario, ed il successivo trattamento chirurgico della metastasi, ci hanno suggerito la stesura della presente nota.

Il riscontro di una metastasi singola a carico del fegato in pazienti operate per carcinoma mammario impone una rivalutazione dello stato di malattia al fine di evidenziare la eventuale presenza di ulteriori localizzazioni meta-

statiche a distanza; la negatività delle indagini strumentali eseguite ha innescato la problematica inerente il tipo di trattamento cui sottoporre la paziente. Il ventaglio di ipotesi terapeutiche prospettabili spazia dalle ormai consuete tecniche ecoguidate mini-invasive (alcolizzazione, trattamento mediante infusione di cellule LAK, utilizzo di radiofrequenze), alla chemioterapia antitumorale sia generale, che locoregionale mediante cateterismo super-selettivo dell'arteria epatica, alla infine, meno consueta (in questi casi) terapia chirurgica.

Nella paziente da noi osservata abbiamo scelto il trattamento chirurgico, consistito in una segmentectomia, non riscontrando alcuna complicanza sia intra che post-operatoria, con dimissione in VIII giornata.

La nostra scelta dell'approccio chirurgico, è stata conseguenza di una attenta valutazione dei parametri clinici della paziente (buone condizioni generali, dimensioni della lesione e ed aggredibilità chirurgica) che biologici della neoplasia.

I risultati della nostra esperienza, in linea con quanto rilevato dagli altri AA., incoraggiano la scelta del trattamento chirurgico delle metastasi epatiche singole da K mammario, con la consapevolezza del concetto "adiuvante" che essa necessariamente assume in tali circostanze, e da intraprendersi comunque previa una accurata selezione dei pazienti.

Parole chiave: Carcinoma mammario, metastasi epatiche.

Bibliografia

- 1) Anania G., Uzzau A., Bulligan M.G., Risaliti A., Terrosu G., Donini A., Cedolini C., Cautero N., Soro P., Bresadola F.: *Surgical treatment of liver metastases of breast carcinoma. Our experience.* Minerva Chir, 52(3):209-15, 1997, Mar.
- 2) Elias D., Lasser P.H., Montrucoli D., Bonvallot S., Spielmann M.: *Hepatectomy for liver metastases from breast cancer.* European Journal of Surgical Oncology, 21(5):510-3, 1995, Oct.
- 3) Estape J., Daniels M., Vinolas N., Santabarbara P., Grau J.J., Gardella S.: *Combination chemotherapy with oral etoposide plus intra-venous cyclophosphamide in liver metastases of breast cancer.* American Journal of Clinical Oncology, 13(2):98-100, 1990, Apr.
- 4) Fiel M.I., Cernaianu G., Burstein D.E., Batheja N.: *Value of GCDFP-15 (BRST-2) as a specific immunocytochemical marker for breast carcinoma in cytologic specimens.* Acta Cytologica, 40(4):637-41, 1996, Jul-Aug.
- 5) Lorenz M., Wiesner J., Staib-Sebler E., Encke A.: *Regional therapy breast cancer liver metastases.* Zentralblatt für Chirurgie, 120(10):786-90, 1995.
- 6) Masuda N., Yayoi E., Nakano Y., Monden T., Okamura J.: *Liver metastases from breast cancer-clinical features and treatment.* Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy, 25(9):1406-11, 1998, Jul.
- 7) Masuda N., Yayoi E., Furukawa J., Maruhashi S., Tokunaga M.,

Takiguchi S., Matsui S., Yano H., Tateishi H., Kinuta M., Maruyama H., Ooi H., Okamura J.: *Intra-arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer.* Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy, 23(11):1537-41, 1996, Sep.

8) Matsumoto J., Minami T., Takami M., Takanishi K., Matsumine T.: *A case resectable hepatic metastases of breast cancer following intrahepatic arterial chemotherapy.* Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy, 23(11):1542-5, 1996, Sep.

9) Nerlich A.G., Wiest I., Wagner E., Sauer U., Schleicher E.D.: *Gene expression and protein deposition of major basement membrane components and TGF-beta 1 in human breast cancer.* Anticancer Research, 17(6D):4443-9, 1997, Nov-Dec.

10) Onogawa S., Ito K., Nishimura K., Umeda Y., Kojima K., Imai R., Nakajima N., Nakagami K., Tohyama K., Suzuki M., Arai K., Muro H.: *Liver metastases from breast cancer 14 years after radical mastectomy; successful treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy and systemic endocrine therapy - a case report.* Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy, 24(12):1804-8, 1997, Sep.

11) O'Reilly S.M., Richards M.A., Rubens R.D.: *Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival.* European Journal of Cancer, 26(5):574-7, 1990.

12) Pocard M., Salmon R.J.: *Hepatic resection for breast cancer metastasis. The concept of adjuvant surgery.* Bulletin du Cancer, 84(1):47-50, 1997, Jan.

13) Raab R., Nussbaum K.T., Behrend M., Weimann A.: *Liver metastases of breast cancer: results of liver resection.* Anticancer Research, 18(3C):2231-3, 1998, May-Jun.

14) Schlag P.M., Hunerbein M., Hohenberger P.: *Surgical and multimodality approaches to liver metastases.* Current Topics in Microbiology & Immunology, 213(Pt 3):241-55, 1996.

15) Schneebaum S., Walker M.J., Young D., Farrar W.B., Minton J.P.: *The regional treatment of liver metastases from breast cancer.* Journal of Surgical Oncology, 55(1):26-31, 1994, Jan.

16) Trent J., Yang J.M., Emerson J., Dalton W., McGee D., Massey K., Thompson F., Villar H.: *Clonal chromosome abnormalities in human breast carcinomas. II. Thirty-four cases with metastatic disease.* Genes, Chromosomes & Cancer, 7(4):194-203, 1993, Aug.

17) Vogl T.J., Weinhold N., Muller P., Mack M., Scholz W., Philipp C., Roggan A., Felix R.: *MR-controlled laser-induced therapy (LITT) of liver metastases: clinical evaluation.* Röntgenpraxis, 49(7):161-8, 1996, Jul.

18) Yamasaki S., Kan N., Harada T., Ichinose Y., Moriguchi Y., Li L., Sugie T., Kodama H., Satoh K., Ohgaki K.: *Relationship between immunological parameters and survival of patients with liver metastases from breast cancer given immuno-chemotherapy.* Breast Cancer Research & Treatment, 26(1):55-65, 1993.

19) Yamasaki S., Okino T., Kan N., Satoh K., Mise K., Teramura Y., Harada T., Kodama H., Hori T., Ohgaki K., et al.: *Factors influencing the response and survival of patients with liver metastases from breast cancer receiving OK-432-combined adoptive immunotherapy.* Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 118(2):157-62, 1992.

Commento

Commentary

Prof. Nicola PICARDI

Ordinario di Chirurgia Generale
Università "G. D'Annunzio" di Chieti

La decisione di procedere ad una resezione epatica regolata del III segmento è da considerarsi del tutto legittima nelle circostanze descritte dagli Autori: metastasi unica, scoperta a distanza di due anni dall'intervento di mastectomia, dopo adeguato trattamento antitumorale adiuvante, in soggetto privo di controindicazioni cardiorespiratorie e metaboliche.

Si trattava evidentemente di una metastasi metacrona, scoperta nell'ambito di un follow-up post-trattamento adiuvante. Una perplessità forse nei confronti dell'indicazione operatoria alla metastasectomia per resezione epatica regolata poteva essere motivata dalle piccole dimensioni della M scoperta nel corso di un follow-up che dobbiamo ritenere semestrale. Una rivalutazione a 4-6 mesi della situazione, per verificare se l'unica M evidenziata non rappresentasse l'avanguardia di un'evoluzione metastatica appena iniziata sarebbe stato certamente corretto, specie se la localizzazione della M fosse stata nell'ambito del VI - VII o VIII segmento o comunque in posizione anatomico-chirurgicamente problematica. La localizzazione nel III segmento, trattabile con una resezione epatica di agevole esecuzione, giustifica invece la decisione di procedere subito chirurgicamente, dopo verifica dell'unicità della lesione ripetitiva, indipendentemente dalle riflessioni sugli indicatori biologici, che rappresentano in realtà dei parametri di riferimento statistico, certamente non in grado di determinare un atteggiamento astensionistico in un singolo caso chirurgicamente favorevole.

Unico rilievo, forse, è sulla via di accesso seguita: se non esistevano altri motivi una laparotomia mediana xifosottombellica avrebbe dovuto rappresentare la via di scelta in una paziente ultrasessantenne. La via mediana infatti costituisce un accesso adeguato nei confronti delle resezioni epatiche dei segmenti di sinistra, ed è meglio tollerato nel postoperatorio e nei confronti della possibile morbidità rispetto al taglio sottocostale bilaterale ampliato ad Y capovolto adottato dagli Autori. Si conferma l'esperienza molto positiva dell'uso del coagulatore ad Argon nella chirurgia di resezione epatica.

The decision to perform the hepatic resection of the third segment has to be considered well legitimated in the case described from the authors: only one metastatic liver localisation, discovered two years after the mastectomy according to Patey and a correct adjuvant chemotherapy, in a patient without cardiorespiratory and metabolic contraindications.

It was certainly a metachronous metastasis discovered in the follow-up after the adjuvant treatment.

Perhaps some perplexity for the operative decision of performing a regulated hepatic resection could come, maybe, from the tiny bulk of the metastasis, discovered in the course of a follow-up that we must retain six monthly. A re-evaluation after 4-6 months of the situation, to verify if the unique highlighted M didn't represent the vanguard of a metastatic evolution hardly begun would have been certainly correct especially if the localisation of the M had been in the VI - VII or VIII hepatic segment, or however in a difficult surgical position. The very localisation in the III segment, manageable with an hepatic resection of easy execution, legitimates the decision instead of proceed surgically at once, only after checking the oneness of the repetitive injury, independently from the reflections on the biologic markers, that represent in reality only indicators of statistic reference, certainly not able to determine a decision of conservative course in the single case surgically propitious.

The only remark, maybe, is on the chosen surgical access: if other motives didn't exist a median upper laparotomy should have represented the better one for a more than sixty patient. The median access is in fact well suitable for hepatic resection of the left side, and is better tolerated in the post-operative recovery, also considering the possible morbidity in front the bilateral sub-rib access widened in inverted Y as that chosen from the authors.

The very positive employment of the argon coagulator in resective liver surgery has to be confirmed also in our experience.

Bibliografia

1) Picardi N.: *Condizionamento delle metastasi all'azione chirurgica*. XVI Congr Naz Oncol S.I.P.D.T.T., Vibo Valentia, 30 Settembre - 3 Ottobre 1990, Monduzzi Ed, Vol. I, 713-727, 1990.

Autore corrispondente:

Prof. F. LEMMA
Università degli Studi di Messina
Cattedra Chirurgia Generale
Policlinico Universitario "G. Martino"
Via Consolare Valeria
98100 MESSINA

