

G. Chir. Vol. 27 - n. 1/2 - pp. 45-48
Gennaio-Febbraio 2006

Carcinoma sieroso papillare del peritoneo in paziente già operata di carcinoma mammario. Caso clinico

C. AMANTI, A. LOMBARDI, A. MOSCAROLI, V. CATRACCHIA, M. LO RUSSO,
G. MARINO, S. CONTE, G. PROVENZA

RIASSUNTO: Carcinoma sieroso papillare del peritoneo in paziente già operata di carcinoma mammario. Caso clinico.

C. AMANTI, A. LOMBARDI, A. MOSCAROLI, V. CATRACCHIA,
M. LO RUSSO, G. MARINO, S. CONTE, G. PROVENZA

Il carcinoma sieroso papillare del peritoneo (PPSC) è un tumore raro che si riscontra più frequentemente nel sesso femminile. L'età media al momento della diagnosi è di 56 anni. Si diffonde coinvolgendo il peritoneo, la superficie delle ovaie e la pelvi. L'istologia è indistinguibile dall'analogo tumore ovarico, cioè il carcinoma sieroso papillare (PSCO). L'istogenesi del PPSC è probabilmente correlata all'epitelio celomatico embrionale.

Sintomi e segni clinici tipici sono distensione addominale, costipazione, nausea, vomito, riduzione dell'appetito, malessere generale e perdita di peso. La chirurgia citoreduttiva, in aggiunta alla chemioterapia con cisplatino e ad altre terapie come l'immunoterapia e la radioterapia, aumenta la sopravvivenza dei pazienti affetti da PPSC.

Viene descritto il caso di una paziente di 51 anni, già operata di carcinoma mammario, nella quale si manifestavano alcuni dei segni e sintomi descritti. L'intervento chirurgico dimostrò le localizzazioni sierose caratteristiche. Si fece una larga exeresi ma la malata morì 14 mesi dopo per la fatale progressione della malattia.

SUMMARY: Peritoneal papillary serous carcinoma in patient with previous surgery for breast cancer: clinical report.

C. AMANTI, A. LOMBARDI, A. MOSCAROLI, V. CATRACCHIA,
M. LO RUSSO, G. MARINO, S. CONTE, G. PROVENZA

The peritoneal papillary serous carcinoma (PPSC) is a rare tumor more frequently revealed in female. The onset mean age is 56 years. It implicate peritoneum, ovary's surface and pelvis. The histology of this disease is similar to papillary serous carcinoma ovary (PSCO). The PPSC histogenesis is probably correlated to coelomatic embryonal epithelium.

Clinical characteristics are abdominal swelling, constipation, nausea, emesis, inappetence, feel unwell, lose weight. The cytoreductive surgery and the cisplatin chemotherapy, and other treatments like immunotherapy and radiotherapy, increase the PSCP patient survival.

A case of a 51 years old patient with previous surgery for breast cancer is here described. She show some of the yet described clinical findings. At the surgery we found the typically serous peritoneal localizations. We performed a debulking, and the patient died 14 months after the operation due to the disease progression.

KEY WORDS: Carcinoma sieroso papillare del peritoneo - Chirurgia citoreduttiva - Chemioterapia.
Peritoneal papillary serous carcinoma - Cytoreductive surgery - Chemotherapy.

Introduzione

Il carcinoma sieroso papillare del peritoneo (PPSC) viene definito e considerato come un tumore peritoneale primitivo che si sviluppa quasi esclusivamente nel sesso femminile e si diffonde coinvolgendo il peritoneo, la superficie delle ovaie, la pelvi e l'addome. L'istologia di tale patologia è indistinguibile dall'analogo tumore ovarico, cioè il carcinoma sieroso papillare dell'ovaio (PSCO) (5).

L'istogenesi del PPSC è probabilmente correlata

all'epitelio celomatico embrionale (3). L'età media di insorgenza è di 56 anni (5). La maggior parte dei pazienti affetti avverte distensione addominale, costipazione, nausea, vomito, riduzione dell'appetito, malessere generale e perdita di peso.

Alcuni autori classificano i pazienti affetti da PPSC nel III stadio di malattia secondo la classificazione FIGO, e nel IV stadio se c'è interessamento pleurico (2, 8).

Il trattamento segue i protocolli per il carcinoma ovarico. Molti autori ritengono che la terapia d'elezione sia la chirurgia citoreduttiva in aggiunta a chemioterapia con cisplatino, immunoterapia (che allevia l'ascite e riduce la diffusione pleurica) e radioterapia (5).

Caso clinico

La paziente, 51 anni, in menopausa da 4 anni, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa di disturbi dispeptici, caratte-

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Chirurgia
(Direttore: Prof. L. Angelini)
U.O.S. Chirurgia Senologica
(Responsabile: Prof. C. Amanti)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

rizzati da inappetenza e nausea, senso di tensione addominale, lieve rialzo febbrile (37,2°C) e stipsi. Circa 4 anni prima la paziente si era sottoposta ad intervento chirurgico di quadrantectomia infero-esterna destra per carcinoma mammario intraduttale (pT1s Nx Mx; G3 St 0; Er+/Prg+), con successive radioterapia ed ormonoterapia (con tamoxifene 20 mg, in seguito sostituito con anastrozolo 1 mg per l'evidenza di fibromiomi uterini e cisti ovariche, asportati peraltro nell'aprile 2000).

Gli esami di laboratorio mostravano una lieve anemia, ma normali valori dei markers tumorali, CEA e CA 15-3, eseguiti nel follow-up della pregressa patologia mammaria.

Visto l'aggravarsi della sintomatologia, la paziente era sottoposta ad un'ecografia, in origine epato-biliare, che riscontrava abbondante versamento ascitico ed irregolarità del peritoneo parietale. Alla TC *total body* si confermava la presenza di cospicuo versamento ascitico, apprezzandosi inoltre un diffuso ispessimento del peritoneo, particolarmente evidente in fossa iliaca destra, compatibile con un quadro di disseminazione metastatica. L'esame inoltre evidenziava una modesta falda di versamento pericardico ed una zona di consolidamento del parenchima polmonare in sede basale sinistra.

La paziente veniva pertanto ricoverata e trattata con terapia diuretica (furosemide 20 mg/die ; spironolattone 100 mg/die) e cortisonica (metilprednisolone 40 mg/die); veniva inoltre ripetuto il dosaggio dei markers tumorali (CEA, CA-15-3, β -HCG, CA. 125) che risultarono tutti nella norma con esclusione del CA. 125, significativamente aumentato (533 UI/ml, con v.n. 0-35).

In considerazione dei dati di laboratorio e della storia clinica della paziente, veniva pertanto eseguita una ecografia pelvica con sonda transvaginale che non mostrava alcun aspetto patologico dell'utero o degli annessi, ma confermava il riscontro di cospicuo versamento ascitico. Negative erano anche Rx torace, esofagogastrosocopia ed ecocardiogramma eseguiti ad ulteriore approfondimento diagnostico. L'esame citologico del liquido prelevato con paracentesi deponneva per la presenza di cellule neoplastiche, che ad uno studio immunocitochimico mostravano positività per citokeratina (CK) 7 e CA.125, ed assenza di reattività per calretinina e CK 5/6. Tali reperti erano suggestivi di una neoplasia a primitività ovarica ed escludevano la natura metastatica della stessa.

Data la discordanza del reperto citologico e di quello radiologico, in cui entrambe le ovaie erano state descritte libere da patologia espansiva, si optò per una laparotomia esplorativa. All'ispezione intraoperatoria si apprezzavano numerosi impianti metastatici a livello dell'omento, delle anse intestinali e della cupola diaframmatica; era inoltre presente un diverticolo di Meckel in sofferenza vascolare che venne asportato. Si decise pertanto per un'ovariectomia destra, che ad un esame istologico intraoperatorio risultava sede di carcinoma papillifero a partenza tubarica o ovarica; si procedette quindi ad isteroannessectomia bilaterale, omentectomia ed appendicectomia. Vennero inoltre asportati ulteriori impianti peritoneali e dello scavo pelvico, inviati per esame istologico definitivo.

Macroscopicamente il lume della tuba di destra risultava pressoché interamente occupato da una neoformazione di aspetto poltaceo; la sierosa tubarica, il legamento tubo-ovarico ed il grembiule omentale erano inoltre sede di numerose formazioni nodulari di aspetto biancastro e lardaceo. All'esame microscopico tali reperti corrispondevano ad elementi neoplastici sieroso-papilliferi con impianti multipli omentali, pelvici, del tessuto adiposo periappendicolare e con coinvolgimento del solo rivestimento sieroso degli annessi destro e sinistro. L'esame immunocitochimico evidenziava inoltre positività degli stessi per HBME-1, Ber-EP4, CA.125 e CK 7 e negatività per calretinina, CK 5/6, LeuM1 e CEA. Tali risultati, unitamente al quadro istologico, portarono alla diagnosi di carcinoma primitivo sieroso papillare del peritoneo.

La paziente veniva pertanto sottoposta a trattamento chemioterapico con carboplatino e taxolo (6 cicli). Al termine del trattamento adiuvante, la paziente riferiva una apparente riduzione

della sintomatologia con evidenza TC (a 6 mesi dall'intervento chirurgico) di fegato di volume normale, privo di alterazioni densitometriche focali o diffuse, assenza di versamento ascitico e presenza di alcuni linfonodi centrimetrici mesenteriali di cui uno del tutto calcifico.

Successivamente, a un anno dall'intervento, la paziente manifestava una progressione della malattia con evidenza TC di abbondante versamento ascitico in parte raccolto in una sacca erniaria ombellicale sovradiestesa. Veniva confermata la presenza di diffuso ispessimento della sierosa peritoneale, con piccoli gettoni solidi più evidenti, bilateralmente, in sede parieto-colica, e fegato di dimensioni ridotte, con lieve prevalenza dei segmenti di sinistra ed area di relativa ipodensità del margine del IV segmento, di non univoca interpretazione per la mancata somministrazione di contrasto per una diatesi allergica riferita dalla paziente.

Con la progressione della malattia neoplastica e con l'aggravarsi della sintomatologia clinica la malata decedeva per cachessia neoplastica a distanza di 2 mesi.

Discussione

Il carcinoma sieroso papillare del peritoneo (PPSC) è un tumore raro che si riscontra solo occasionalmente. Dalla prima descrizione nel 1959 da parte di Swerdlow (4) tale tumore è stato più spesso diagnosticato nel sesso femminile, in un'età media al momento della diagnosi di 56 anni (range 40-75) (5). Attualmente è riconosciuto come un tumore distinto che prende origine dai residui embrionali dei dotti mulleriani presenti nel peritoneo (11). Queste cellule sono presenti anche sulla superficie e nello stroma delle ovaie e possono dare origine al carcinoma sieroso papillare dell'ovaio. Ciò potrebbe spiegarne una maggiore incidenza nelle donne.

Il più comune sintomo di esordio è il dolore con distensione addominale. Altri sintomi sono costipazione, nausea, vomito, calo ponderale, inappetenza, dispareunia e sintomi urinari. Comuni segni di presentazione sono l'ascite, una massa addomino-pelvica ed edemi periferici. Le localizzazioni più comuni della malattia al momento della laparotomia sono l'omento, il peritoneo addominale e pelvico, le ovaie e la sierosa (5, 9)

Dal punto di vista anatomopatologico il PPSC deve essere incluso nella diagnosi differenziale di tutte le lesioni sierose papillifere del peritoneo, comprese le endosalpingiosi, l'iperplasia mesoteliale, il mesotelioma maligno e l'adenocarcinoma metastatico (4). L'endosalpingiosi è tipicamente rappresentata da ghiandole ectopiche, multiple, sierose, con focali pseudostrati come da formazioni papillari, ma che non infiltrano i tessuti circostanti. Nell'iperplasia mesoteliale le cellule possono formare strati solidi, talora con rari corpi psammomatosi, mai numerosi come nel PPSC. Il mesotelioma maligno del peritoneo è molto raro in assenza di mesotelioma pleurico e di una storia di esposizione all'asbesto; tale tumore può mimare esattamente il PPSC, pertanto la sua

distinzione richiede la microscopia elettronica e l'immunoistochimica. Il carcinoma metastatico è escluso dalla presenza di un primitivo in altra sede (4). Nel nostro caso il pregresso carcinoma duttale della mammella (4 anni prima) ci aveva indotto a considerare anche l'ipotesi che potesse trattarsi di una ripetizione a distanza di quella neoplasia.

Macroscopicamente le somiglianze istologiche del carcinoma sieroso papillare del peritoneo con il carcinoma sieroso papillifero dell'ovaio hanno giustificato le difficoltà nel classificarlo come entità clinico-patologica distinta; discriminante nella diagnosi è il minimo o assente coinvolgimento degli annessi. In base ai criteri del *Gynecologic Oncology Group*, il carcinoma sieroso papillare del peritoneo è infatti così definito: a) le ovaie sono normali di volume o aumentate per processi benigni; b) i siti extraovarici di carcinoma sono significativamente aumentati di volume rispetto al tumore presente su ogni ovaio; c) il coinvolgimento delle ovaie è assente o confinato alla superficie, con o senza invasione dello stroma, e misura meno di 5x5 mm; d) le caratteristiche istologiche indicano carcinoma sieroso papillare di ogni grado (6, 8).

L'origine in comune dai dotti mulleriani potrebbe spiegare perché la malattia si comporta per tanti aspetti come un carcinoma ovarico, con una storia naturale, protocolli di terapia chirurgica e una risposta alla chemioterapia simili (9).

Controverso è l'andamento prognostico del carcinoma sieroso papillare del peritoneo rispetto a quello ovarico: c'è chi ritiene (7, 9) infatti che il primo abbia una prognosi peggiore e maggiore aggressività; altri, al contrario, non hanno riportato significative differenze, con prognosi di circa 15 mesi e sopravvivenza mediana di 5 anni dopo chemioterapia (7). Inoltre, poiché sono riportati pochi e incompleti dati sull'efficacia dei diversi trattamenti chemioterapici, a tutti gli effetti la neoplasia viene gestita come un tumore ovarico (3). Alcuni autori (2, 8) classificano le pazienti affette da PSCP nel III stadio di malattia della classificazione FIGO e al IV stadio le pazienti con coinvolgimento pleurico. Istologicamente il tumore è molto simile ai gradi 2 e 3 del PSCO.

Molti ritengono che la chirurgia citoreduttiva, in aggiunta alla chemioterapia con cisplatino, ed altre terapie come l'immunoterapia e la radioterapia, aumentano la sopravvivenza dei pazienti affetti da PSCP. L'immunoterapia risulta essere molto efficace nel ridurre l'ascite e la diffusione pleurica (5). Con la chemioterapia basata sul cisplatino si hanno migliore prognosi e sopravvivenza più lunga (in pazienti classificati come G1 si ha una completa risposta alla chemioterapia e guarigione, quelli con grado G3 hanno un'aumentata sopravvivenza oltre i 5 anni) (5).

Un concetto fondamentale nella maggior parte dei modelli di carcinogenesi è che la neoplasia maligna deriva dell'espansione clonale di una singola cellula trasformata che va incontro ad una o più mutazioni in geni critici (6). Il solo esame istologico non è in grado di distinguere tumori di origine monoclonale o multicentrica. Mentre per il carcinoma ovarico è accertata e più frequente la monoclonalità, gli studi molecolari di Karlan e coll. evidenziano che per il carcinoma peritoneale è presumibile un'origine multiclonale (6). La perdita delle funzione oncosoppressiva del *p53* (che risulta mutato nell'81% dei casi di carcinoma sieroso papillare del peritoneo) indica che tale gene svolge un importante ruolo nello sviluppo del tumore. Altri geni implicati nello sviluppo di tale neoplasia sono l'oncogene *HER-2/neu* e più raramente il *bcl-2*, deputati al controllo dell'apoptosi cellulare (6). La neoplasia è ricorrente in alcune famiglie dove è presente una mutazione o una perdita del gene *BRCA1* (10).

Pur rimanendo poco nota la penetranza di tale mutazione, se ne riporta un'incidenza del 11% nei pazienti con carcinoma del peritoneo; ciò induce a considerare il carcinoma peritoneale nell'ambito delle neoplasie per le quali si riconoscono sindromi familiari, al pari dei tumori ovarici e della mammella (1). Le donne con mutazioni del *BRCA1* accertate, o sospette sulla base della storia familiare, devono essere pertanto considerate a rischio di sviluppare la neoplasia, e per questo indagate e sorvegliate sia dal punto di vista ginecologico che oncologico. Nel caso riportato è ipotizzabile che la paziente fosse stata portatrice di tale mutazione, in considerazione della pregressa patologia mammaria.

Bibliografia

1. Bandera CA, Muto MG, Schorge JO, Berkowitz RS, Rubin SC, Mok SC. BRCA1 gene mutations in women with papillary serous carcinoma of the peritoneum *Obstet Gynecol* 1998; 92 (4 pt 1):596-600.
2. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, Rizel S, Menczer J, Seidman DS. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;60(3):393-6.
3. Chew S, Tham KF, Lim Fk, Ratnam SS. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21(4): 341-7.
4. Shah IA, Jayram L, Gani OS, Fox IS, Stanley TM. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in a men. A case report. *Cancer* 1998; 82(5):860-6.
5. Zhou J, Iwasa Y, Konishi I, Kann N, Kannagi R, Kobashi Y, Kim Y-C, Yamabe H. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in women. *Cancer* 1995;76(3):429-36.
6. Karlan BY, Baldwin RI, Lopez-Luevanos E, Raffel LJ, Barbuto D, Narod S, Platt LD. Peritoneal serous papillary

- carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(4):917-28.
7. Liapis A, Condi-Paphiti A, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Ovarian surface serous papillary carcinomas: a clinicopathologic study. *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17(1):79-82.
 8. Nishimura M, Wakabayashi M, Hashimoto T, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. Analysis of clonality of peritoneal tumors. *J Gastroenterol* 2000; 35(7):540-7.
 9. Ransom DT, Shreyaskumar RP, Keeney GL, Malkasian MD, Edmonson, JH. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. A review of 33 cases treated with platin-based Chemotherapy *Cancer* 1990; 15; 66(6): 1091-4.
 10. Schorge JO, Muto MG, Lee SJ, Huang LW, Welch WR, Bell DA, Keung EZ, Berkowitz RS, Mok SC. BRCA1-related papillary serous carcinoma of the peritoneum has a unique molecular pathogenesis. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1361-4.
 11. Lauchlan SC. The secondary mullerian system. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13(1):73-9.
-