

32
DIVISIONE CHIRURGICA DELL'OSPEDALE CIVILE DI MONZA
Direttore: Prof. ANTONINO CIMINATA

Piccolissimo cancro della prostata con metastasi ossee sistemiche

(CONSIDERAZIONI CLINICHE E BIOLOGICHE)

*Dott. MARCELLO PETACCI
Assistente Militare R.M.*



*DALLA RIVISTA «L'OSPEDALE MAGGIORE»
Periodico Mensile Illustrato
Annata XXVI - 1938-XVI*

TIPOGRAFIA SOC. AN. ANTONIO CORDANI - MILANO

DIVISIONE CHIRURGICA DELL'OSPEDALE CIVILE DI MONZA

Direttore: Prof. ANTONINO CIMINATA

Piccolissimo cancro della prostata con metastasi ossee sistemiche

(CONSIDERAZIONI CLINICHE E BIOLOGICHE)

Dott. MARCELLO PETACCI

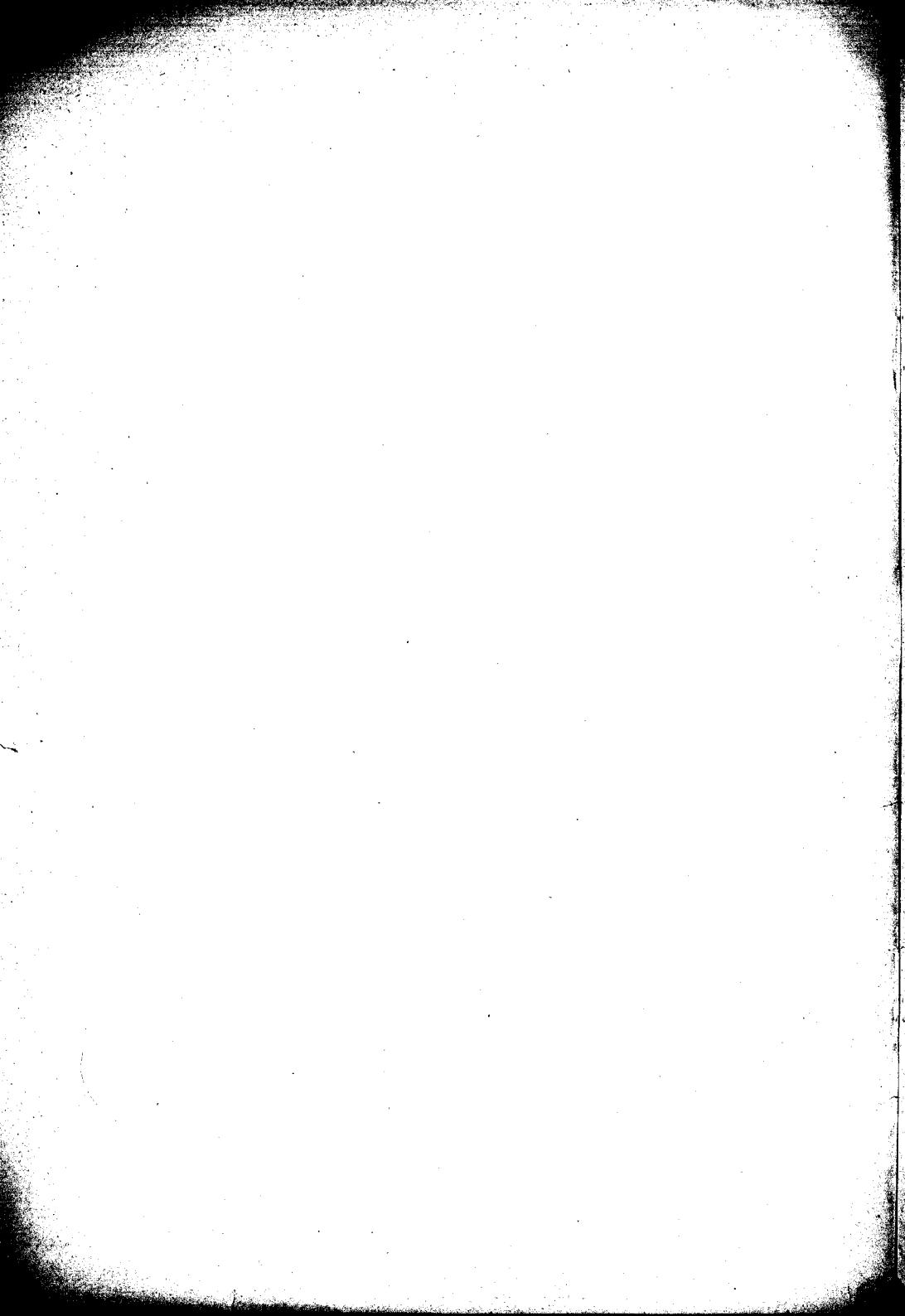
Assistente Militare R. M.



DALLA RIVISTA «L'OSPEDALE MAGGIORE»

Periodico Mensile Illustrato

Annata XXVI - 1938-XVI





Ritengo degno di particolare interesse un caso da me osservato prima ambulatoriamente alla divisione chirurgica dell'Ospedale di Monza e successivamente ricoverato nel reparto Cronicci dell'Ospedale Maggiore. Tale particolare interesse scaturisce da vari ordini di fatti. Innanzi tutto la rarità del caso: un piccolissimo cancro della prostata (come un nocciolo di ciliegia) ha dato metastasi all'apparato scheletrico interessandolo sistematicamente e massivamente in tutte le sue regioni, nelle due porzioni ossea e midollare. In secondo luogo presenta un grande interesse clinico per le difficoltà diagnostiche e per gli errori diagnostici cui diede luogo, errori fatalmente inevitabili. Infine, il caso si presta a considerazioni di ordine biopatologico di non scarso interesse.

Ecco i dati relativi al caso:

B. G., uomo di 65 anni, da Milano. Ricoverato in Ospedale il 16 marzo 1937.

Anamnesi remota. - La storia del gentilizio non presenta fatti notevoli. Anche l'anamnesi remota del paziente è assai scarsa di dati. Ha sofferto nell'infanzia di malattie esantematiche che non sa definire. D'allora, tranne malattie di poco conto e di breve durata, quali tonsilliti, forme lievi di forma influenzale, ecc., pare abbia goduto sempre ottima salute fino alla malattia attuale. Esercita la professione di sellaio. È coniugato e padre di tre figli. La moglie ha sempre goduto ottima salute e non ha mai avuto aborti. È buon bevitore (un litro circa di vino al giorno), e buon fumatore di sigari e buon mangiatore. Ha prestato servizio militare. È sempre stato assai valido alle fatiche fisiche. Nega blenorragie e sifilide. Alvo normalmente un poco stitico.

Anamnesi recente. - Da circa tre o quattro mesi prima del ricovero il p. ha cominciato ad avvertire una dolenzia, come una pesantezza alla colonna vertebrale lombare. Tale dolore sordo, si è andato man mano trasformando in dolori più gravi a tipo nevrítico, con irradiazione agli arti

inferiori. Il dolore è costante, ma si esacerba nei movimenti della deambulazione. Col tempo si è esteso anche alla colonna toracica con irradiazione intercostale. Contemporaneamente si è stabilito un processo di deperimento generale non eccessivamente spiccatò, ma ben apprezzato.

Esame obiettivo. - All'ingresso al reparto si nota: Uomo di costituzione normotipica, in condizioni di nutrizione discrete. Nulla di notevole all'esame del capo. Lingua impianata, tonsille modestamente ipertrofiche. Negativo l'esame del collo. Non linfoghiandole palpabili. L'esame fisico del torace dimostra una lieve smorzatura del suono plessico all'apice di destra. All'esame dell'addome, questo si presenta piano, indolente, trattabile. Visceri ipocondriaci in situ. Alla pressione digitale delle apofisi spinose della colonna vertebrale, particolarmente del tratto lombare, i dolori che già esistono spontaneamente si esacerbano in modo intollerabile. Così pure i movimenti di torsione e di flessione del dorso, i movimenti degli arti inferiori con ampie escursioni, destano vivi dolori. La sensibilità e le ampie motilità di questi territori è però normale. Normali pure tutti i riflessi, sia i profondi che i superficiali. Non disturbi della minzione e dell'alto, salvo un modesto grado di stitichezza. Psiche integra. Il p. è afiebrile. Temperatura 36,6 - polso 73 - piccolo ritmico, respiro 18.

Esame collaterale: Sangue gl. r. 3.800.000 - gl. b. 6.200 H. b. 76 - Val. glob. 1.

Formula leucocitaria: neutrofili 65, eosinofili 5, basofili 1, monociti 3, linfociti 26.

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame urinario: Limpide citrine; peso specifico 1015; reazione acida; albumina assente; glucosio assente; sedimento n. d. p.

Esame radiografico: Nella colonna vertebrale, nel tratto lombare, si osservano zone di rarefazione.

Su questi dati quale diagnosi era logico avanzare?

Evidentemente si trattava di una osteoartropatia della colonna vertebrale, determinante una compressione sulle radici posteriori con conseguente

te sintomatologia dolorosa. Occorreva determinare la natura: l'esame radiografico non diceva molto. Comunque la diagnosi, non precisata, veniva



FIG. 1.

tuttavia individuata in questa categoria di malattie.

Ma il paziente, nonostante la terapia sintomatica antidolorosa e varie cure tentate per combattere la forma morbosa che sosteneva la sintomatologia dolorosa, non presentava segni di miglioramento. S'accentuavano soprattutto lo scadimento generale, l'anemia, la perdita di peso. Tali sintomi non parevano giustificati dalla malattia osteoarticolare. D'altra parte, esami clinici accurati ripetutamente praticati, non riuscivano a portare nuova luce. In tali condizioni il paziente rimase degente per tre mesi circa, dopo i quali fu trasferito in un reparto di cronici. Continuando il progressivo scadimento del soggetto, fino a raggiungere un vero stato cachetico, sorse il dubbio della possibilità di un processo neoplastico che avesse dato metastasi ossee. A convalidare questo dubbio non esisteva a vero dire nessun altro elemento, oltre le condizioni generali: nessun organo interno poteva essere sospettato come sede di un tumore primitivo e le radiografie dello scheletro non facevano in nessun modo supporre trattarsi di nodi metastatici.

Ma poiché il p. negli ultimi tempi aveva mostrato inappetenza assai spiccata e, due o tre volte, vomito, l'attenzione fu attratta sullo stomaco. Avendo l'esame clinico e gli esami di laboratorio fornito in proposito dati poco significativi, fu fat-

to un esame radioscopico (26 luglio). Ecco il reperto: Stomaco verticale ad uncino. Disegno delle pliche mucose normali. Peristalsi valida, ritmica. Tempo di svuotamento normale. Bulbo duodenale non deformato. L'angolo duodenale appare più acuto che di norma. Nulla di anormale a carico dell'intestino, tenue e crasso. Diagnosi radiologica: probabili aderenze sotto epatiche.

I dati clinici, di laboratorio e radiologici escludono dunque senza dubbio una neoplasia primitiva dell'apparato gastroenterico, unico apparato che poteva essere sospettato. Fu quindi abbandonata l'ipotesi di un tumore maligno. Verso l'agosto nuovi sintomi si manifestarono a complicare il quadro morboso. Il vomito si faceva più frequente. Sorse per breve periodo, difficoltà della minzione. Ma ben presto questa funzione ritornò regolare. L'alvo era sempre stitico e doveva essere aiutato con piccoli clisteri. La sintomatologia dolorosa si esacerbava sempre più nonostante le cure. Il deperimento si faceva sempre più marcato, raggiungendo un alto grado di ma-



FIG. 2.

rasma. L'anemia pure progrediva visibilmente e la cute assumeva una tinta giallo-bruna. Il p. era sempre afebrile. Verso la fine di settembre co-

minciarono a manifestarsi piaghe da decubito alla regione sacrale. Ma è alla fine di novembre e agli inizi di dicembre, cioè quasi un anno dopo l'inizio delle prime manifestazioni morbose, che compaiono nuovi sintomi che costrinsero per una volta ancora a cambiare la diagnosi. Si rilevò cioè una deformazione del cranio con ispessimento della squammina occipitale, che assumeva una configurazione angolosa grossolanamente quadrangolare. Il p. aveva spesso violente cefalee. La pressione sull'occipite destava al p. vivissimi dolori, e dava l'impressione di una diminuzione di consistenza. Non fu possibile praticare un esame radiografico, date le condizioni generali assai aggravate. Alla cefalea occipitale si aggiunse ben presto uno stato di confusionismo psichico sempre più grave. Il visus, fin allora normale, diminuiva rapidamente sino alla quasi completa cecità. Si stabilì intercorrentemente una bronco-polmonite bilaterale complicata da una pleurite destra che portò a morte il paziente.

Il rilievo di questa lesione del cranio, che per le condizioni del paziente non poté essere meglio studiata, i sintomi a carico della psiche e della vista, indussero il curante a porre la diagnosi di morbo di Paget, diagnosi di semplice probabilità.

Fu eseguita l'autopsia. Ecco il reperto nei punti più essenziali:

Cadavere di uomo dell'età apparente di anni 70. Condizioni di nutrizione profondamente scadute. Vaste piaghe

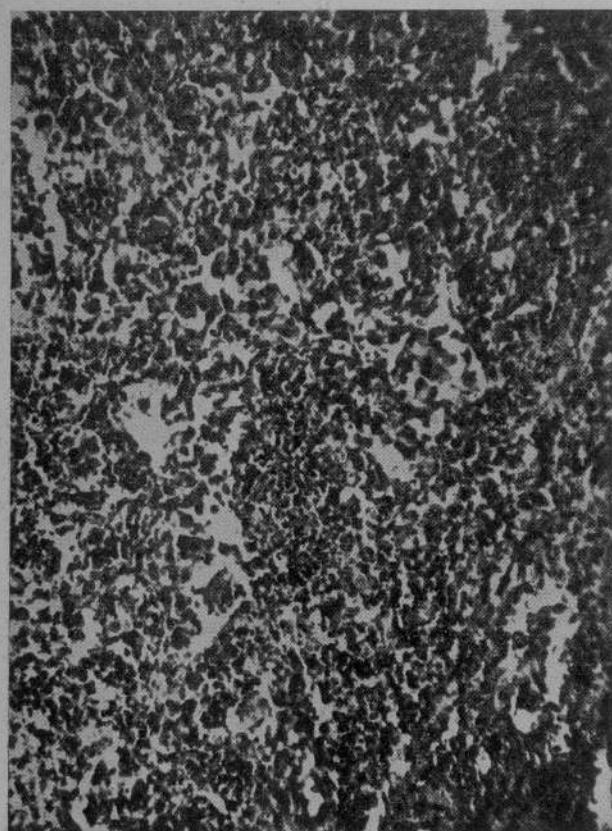


FIG. 3.

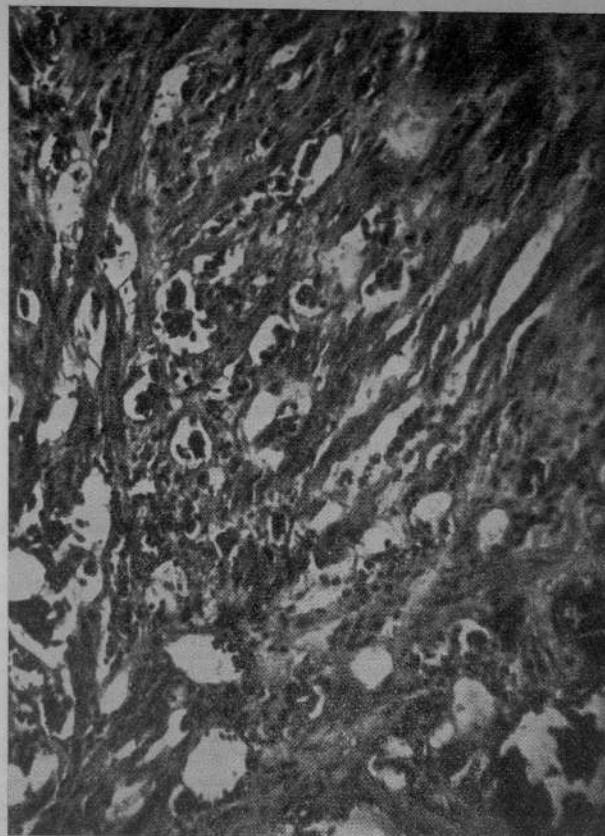


FIG. 4.

da decubito alla regione sacrale. All'apertura del cranio si nota tensione aumentata della dura madre. Tolto l'encefalo, si osservano in corrispondenza della squammina occipitale, del corpo occipitale, delle rocche petrose, del corpo e delle ali dello sfenoide numerose pretuberanze di colorito rosso-cupo, rilevate come mammelloni, di consistenza discreta. Nell'encefalo si notano, specie in corrispondenza dei lobi occipitali, delle fovee dovute alla impressione dei mammelloni descritti.

Scheletro: cranio (v. sopra). La colonna vertebrale (fig. 1), si presenta deformata per la presenza di numerose pretuberanze, di nodi dello stesso aspetto di quelli sopra descritti. Tutta la colonna è interessata. Sullo spaccato i corpi vertebrali ed anche gli arti si presentano infiltrati da questo tessuto rosso-cupo compatto. Lungo le coste si notano nodi grossi come noci, dello stesso aspetto dei precedenti ma più rari e ben isolati. Nodi si notano ancora alle clavicole. Le ossa piatte del bacino sono assai largamente interessate da questa lesione. Infine alcune ossa lunghe esaminate (femore, tibia) si presentano esternamente normali, ma al taglio mostrano nodi nella cavità midollare con l'aspetto degli altri sopradescritti, che interessano anche gli strati più interni dell'osso.

All'apertura dell'addome, visceri in situ. Non aderenze. All'apertura del torace si nota che il cavo pleurico di destra è occupato parzialmente da aderenze vecchie e tenaci. Si nota un versamento di circa un litro di un liquido torbido.

Per quanto riguarda gli altri visceri, si notano: *Cuore*: flaccido, piccolo con degenerazione bruna delle carni. *Polmone destro*: pleurite essudativa fibrinosa e focolai bronco-polmonite. *Polmone sinistro*: focolai di bronco-polmonite; note di enfisema senile. *Organi del collo e del mediastino*:

n. d. n. *Milza*: volume normale, perisplenio liscio. All'esterno si nota un nodo che, al taglio, presenta una tinta rosso-grigia e un aspetto parenchimatoso. Il rimanente della polpa si presenta rosso-cianotico.

Stomaco e intestino: nulla di notevole.

Fegato: piccolo bruno. *Pancreas e vie biliari*: n. d. n. *Surreni*: n. d. n. *René destro e sinistro*: medico grado di raggrinzimento arteriosclerotico, degenerazione torbida del parenchima. *Ureteri, vesica e uretra*: n. d. n. *Prostata*: di forma e volume normale. Al taglio si nota in corrispondenza del lobo laterale di destra in profondità, un piccolo nodo di colorito giallastro (fig. 2), a contorni mal definiti, della grandezza di un pisello.

Linfoghiandole regionali: n. d. n. *Testicoli, epididimi, deferenti, vescichette seminali*: n. d. n. *Aorta*: medico grado di arteriosclerosi.

Esame istologico: 1^o Nodo della prostata: adenocancro prostatico; 2^o Nodo splenico (fig. 3): metastasi di adenocancro prostatico; 3^o Frammenti vari prelevati da diversi punti dello scheletro e del midollo osso (fig. 4): metastasi di adenocancro prostatico.

La storia clinica e il reperto anatomo-patologico spiegano facilmente i successivi errori diagnostici. Il settore stesso giunse all'esatta diagnosi solo attraverso indagini istologiche, avendo, al tavolo anatomico, proposte varie diagnosi di probabilità. I quesiti che ora si pongono sono i seguenti: sugli elementi clinici e sugli esami collaterali in nostro possesso, poteva essere fatta una diagnosi esatta, o per lo meno più vicina a quella esatta? E inoltre: Esistevano altri mezzi diagnostici a nostra disposizione, oltre quelli impiegati, capaci di indirizzarci sopra la giusta via?

Al primo quesito è difficile rispondere. Il deperimento generale assai precoce e grave poteva certo far pensare alla natura neoplastica della malattia. E, come sopra è riferito, vi si pensò difatti a suo tempo. Ma per tre motivi fu esclusa. In primo luogo, l'esteso e quasi sistematico interessamento di tutto lo scheletro; in secondo luogo il reperto radiografico poco probativo, in terzo luogo infine, la impossibilità di individuare il tumore primitivo.

Così appare giustificato l'errore diagnostico.

Al secondo quesito va risposto che certo erano possibili altre indagini. Occorrevano altri numerosi esami radiografici, specie dopo che si era manifestata la lesione cranica. Ma per lo stato grave e le condizioni ormai disperate del paziente si rendevano oramai praticamente impossibili ed anche inutili. Un esame, cui forse non si è pensato e che avrebbe portato qualche lume, sarebbe stato una biopsia. Difficile a praticarsi nei primi periodi della malattia, allorché solo la colonna era interessata, sarebbe stato agevole negli ultimi tempi con una puntura delle zone ipospese dell'occipite. Anche una semplice sternopuntura avrebbe forse dato risultati interessanti data la grande estensione dell'invasione metastatica del midollo osseo.

Con tale mezzo si sarebbe potuta stabilire la natura cancerigna della malattia, ed esclusi come

sedì di tumore primitivo la mammella, la tiroide, lo stomaco, organi che, fra quelli che danno più frequentemente metastasi allo scheletro, sono per varie ragioni più facilmente esplorabili, si sarebbe per esclusione ed in via di probabilità, potuta indicare come sede della neoplasia primitiva la prostata. Una volta ancora la biopsia avrebbe reso un prezioso servizio all'indagine clinica.

Il caso non è nuovo. Ma offre ancora motivo a qualche considerazione di altra natura; e precisamente a considerazioni di natura biologica sopra i neoplasmi.

Anche qui ci troviamo di fronte ad un neoplasma maligno di dimensioni modestissime, che ha interessato in modo sistematico tutto l'apparato scheletrico: osso e midollo. L'interesse non è tanto nella sproporzione quantitativa fra tumore primitivo e metastasi, quanto nelle elettività di sede di queste. Difatti le metastasi in altra sede sono poco numerose e di dimensioni affatto trascurabili. Che significato possiamo dare a questo fatto?

Allo stato attuale delle nostre conoscenze noi dobbiamo ammettere che le metastasi avvengono per trapianto di cellule vive, o come si dice meglio, per colonizzazione. È noto come la migrazione delle cellule neoplastiche avvenga seguendo le correnti dei liquidi nell'organismo lungo le vie vascolari, siano esse linfatiche od ematiche. Più raramente il trapianto avviene per innesto, allorché le cellule si spostano attraverso cavità naturali (organi cavi, grandi cavità sierose).

Se ora noi, alla luce di queste teorie, esaminiamo il caso riferito, dobbiamo innanzitutto spiegare la sproporzione fra tumore primitivo e metastasi.

Le spiegazioni che si presentano come possibili sono diverse:

1^o esistono condizioni anatomiche topografiche del tumore e del suo circolo che danno ragione di questo enorme sviluppo metastatico: per esempio: condizioni analoghe a quelle che secondo gli Autori che ammettono la natura neoplastica delle leucemie, spiegherebbero la loro rapida e sistematica diffusione;

2^o il tumore, benché piccolo, data da molto tempo ed ha per tutto questo periodo immesso cellule neoplastiche nel circolo;

3^o esistono nella prostata e negli organi dove sono solo piccole metastasi condizioni dell'equilibrio biologico, tessuto neoplastico, tessuto dell'organo ospite, assai diverse di quelle esistenti nello scheletro.

La prima di queste ipotesi non ha nessun corso nei dati della ricerca anatomico macro e microscopica. Il piccolo cancro è situato assai profondamente in un lobo laterale, la cui circolazione sanguigna è piuttosto scarsa. Senz'altro però questa ipotesi andrebbe scartata.

Consideriamo insieme la seconda e la terza ipotesi: tutte e due presuppongono meccanismi ed

equilibri biologici assai complessi e delicati tra neoplasma ed organismo non solo, ma anche tra neoplasma e i singoli vari tessuti. Noi dobbiamo ammettere — e non è possibile fare a meno di queste ipotesi — che nell'organo di origine e negli organi sede di metastasi le condizioni biologiche delle cellule tumorali siano assai diverse, per cui diversamente il tumore può svilupparsi in essi.

Ma queste ipotesi non sempre sono a spiegare la sproporzione dimensionale tra tumore e metastasi, ma anche la preferenza di sede delle metastasi.

Nel nostro caso per esempio, con un ragionamento analogo in precedenza, dobbiamo escludere che esistono condizioni topografiche sufficienti a spiegare l'invasione ossea massiva da parte del tumore. Difatti, le cellule neoplastiche possono esservi giunte allo scheletro attraverso la via ematica arteriosa. Ciò significa che esistevano cellule neoplastiche in circolo. Il che è dimostrato anche dal fatto che organi lontani sono pure sedi di metastasi, seppure assai più modeste. Perchè allora queste cellule tumorali hanno attecchito in modo così rigoglioso solo in un tessuto e per tutta la sua estensione nell'organismo?

Perchè questo tropismo delle metastasi?

Noi non possiamo pensare altro che esistano condizioni particolari di «quel tessuto» favorevoli allo sviluppo delle metastasi di «quel tumore in quel dato organo»; che esiste cioè una affinità biologica fra il tessuto tumorale e il tessuto ospite. Ogni altra spiegazione, basata sulla casualità delle sedi delle metastasi o sui rapporti vascolari fra organo sede di tumore e organo sede metastasi, appare errata. E non pare forse troppo ardito il pensare che la maggior difficoltà dei tumori epiteliali a dare metastasi per via linfatica rispetto a quelli mesenchimali, trovi la spiegazione in questo ordine di idee.

L'ammettere questo delicato e complesso meccanismo biologico nella patogenesi delle metastasi, porta ad attribuire alla cellula neoplastica circolante, a quella cellula che darà origine alla metastasi, una alta individualità bio-citologica. Sarebbe questo un nuovo valido argomento, in appoggio alle moderne concezioni sui neoplasmi maligni, secondo le quali essi sarebbero dovuti ad una malattia intrinseca cellulare, che avrebbe per conseguenza il crearsi di un nuovo stipe di cellule con una biologia affatto individuale. Questo «stipe necessariamente come ogni tumore maligno oltrepassa la finalità organica» (Petacci) regolata dalle leggi fisiologiche e morfologiche.

Sarebbe secondo alcuni la nuova natura delle cellule il movente per cui questa si sottrae a tutte le leggi che regolano lo sviluppo e che spiegherebbe la sua conseguente aggressività (Rondoni). Secondo me però questa personalità della cellula non è ancora dimostrata e non sappiamo se l'attaccamento è dovuto alla cellula od al tessuto ospite.

Se noi riuscissimo a coltivare in vitro contemporaneamente tanti tessuti quanti sono i tessuti

dell'organismo ed a far passare delle cellule vive sia normali che neoplastiche per mezzo di una circolazione artificiale attraverso tutti questi tessuti, forse vedremmo ancora la cellula dell'epitelioma prostatico accrescere a spese del tessuto osseo. Ma questo perchè gli organi conservano fuori dall'organismo alcune loro caratteristiche. Essi sono sicuramente oncogeni ed encolitici come ha detto giustamente Fichera e come ha dimostrato Brancati con esperienze dimostrative del potere oncogeno (stimolante) ed oncolitico (inibente) di alcuni organi.

Qui si intravede la personalità dell'organo al di sopra di quella della cellula e questa è più facile motivarla attraverso il grado di evoluzione dell'organo stesso.

Per me come esistono esseri più o meno evoluti della specie, così esistono organi più o meno evoluti nell'organismo.

E gran parte di questa evoluzione dipende dai rapporti con il sistema nervoso e dell'importanza della funzione.

I tumori ad esempio che si sviluppano a spese dei connettivi hanno un andamento più rapido di quelli che si sviluppano a spese degli epitelii.

Ritornando alla metastasi, questa, mentre è una dimostrazione delle possibilità cellulari al di fuori di ogni controllo specialmente da parte del sistema nervoso (Petacci) non può distruggere l'ipotesi di un tropismo legato ad una nuova individualità biologica.

RIASSUNTO

L'autore tratta di un caso raro di cancro assai piccolo della prostata, asintomatica, con interessamento metastatico di tutto lo scheletro, nessun osso escluso. Riferita la storia clinica e il reperto anatomo-patologico. L'autore discute i vari errori diagnostici cui il caso diede luogo. Infine, prendendo lo spunto da alcune sue particolarità, espone alcune considerazioni sulla biologia dei neoplasmi.

BIBLIOGRAFIA

- Sono citati i lavori più recenti trattanti casi analoghi a quello descritto.
- BALDINI M.: «Quaderni di Radiologia» 2, 99-111, 1937.
 BRANCATI: *Sal comportamento dei tumori innestati in varia sede*. «Tumori» 1, fasc. II, sett. 1911.
 BONNET P., COLBRAT A.: «Lyon Méd.» 160, 557-560, 1937.
 VAN BORGEO L., VAN CAUTEREN G., SCHEER H. J.: «Presse Méd.» 44, 1816-19, 1937.
 CARDILLO: «Radiologia e Fis. med.» 1936.
 COLUCCI G.: «Riforma Medica» 53, 226-233, 1937.
 DARGET R., LASSEBER: «Bull. Soc. Franc. d'Urol.» 333-338, 1936.
 DICKSON W. E. C., HILL T. R.: «Brit. Journ. Surg.» 21, 677-683, 1934.
 GUTMAN E. B., SPROUL E. E., GUTMAN A. B.: «Am. Journ. of Cancer» 28, 485-495, 1936.
 MC. GAVIN D.: «Brit. Journ. Surg.» 25, 612-620, 1938.
 MONSERRAT, GALAEZ: «Hosp. Argent.» 4, 704-710, 1934. (Cit. in Gutman).
 RICCI A. R.: «Journ. Urol.» 33, 215-223, 1935.
 VIGNOLAS M., INHOFF I. D.: «Rev. Méd. del Rosario» 24, 539-551, 1931. (Cit. in Gutman).
 WEBER F. P.: «Lancet» 1, 377-378, 1935.



