

# ECOM 01

Novembre  
2008

## Educazione Continua in Oncologia Medica

### Comitato di Redazione Scientifica

Giorgio Cruciani  
Luciano Isa  
Giorgio Lelli  
Rodolfo Mattioli  
Giovanni Rosti  
Guido Tuveri

**Difficile diagnosi di carcinoma renale operato, in corso su rene a "ferro di cavallo", e approccio chirurgico radioguidato della malattia residua**

G. Laici, E. Cavazzoni, S. Del Fiasco, S. Messina, R. Mattioli

1

### Presidente CIPOMO

Giorgio Cruciani

**Il carcinoma renale a cellule chiare avanzato nell'era della Target Therapy: tra nuove certezze e nuovi quesiti**

F. Carrozza, M. Montanari, F. Monduzzi, G. Cruciani

5

### Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

### Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: [info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

[www.pacini medicina.it](http://www.pacini medicina.it)

### Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

[atognelli@pacinieditore.it](mailto:atognelli@pacinieditore.it)

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218

[fpoponcini@pacinieditore.it](mailto:fpoponcini@pacinieditore.it)

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

[mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

### Editorial Office

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

[lcastelli@pacinieditore.it](mailto:lcastelli@pacinieditore.it)

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

Medicina e Chirurgia, fascicolo 1/2008

Periodico semestrale. Autorizzazione Tribunale

di Pisa n. 23 del 12/12/1998

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



# DIFFICILE DIAGNOSI DI CARCINOIDE RENALE OPERATO, INSORTO SU RENE A "FERRO DI CAVALLO", E APPROCCIO CHIRURGICO RADIOGUIDATO DELLA MALATTIA RESIDUA

G. Laici  
E. Cavazzoni\*  
S. Del Fiasco\*\*  
S. Messina\*\*\*  
R. Mattioli

## Descrizione delle caratteristiche generali della paziente e del problema clinico oncologico

*Anamnesi familiare:* padre deceduto a 52 anni per ictus (forte bevitore), madre deceduta per senectus a 85 anni (demenza senile); 3 fratelli, di cui uno deceduto per neoplasia polmonare (fumatore), e una sorella.

*Anamnesi fisiologica:* donna, 56 anni, non fumatrice, bevitrice di vino ai pasti e di 3 caffè al giorno; menarca a 15 anni, 2 gravidanze a termine (28 e 34 anni), menopausa a 50 anni.

*Anamnesi farmacologica:* da 3 anni in trattamento con Livial (tibolone).

*Anamnesi patologica remota:* diagnosi di diarrea cronica (29 anni); diagnosi di celiachia (40 anni). Conizzazione uterina.

*Anamnesi patologica prossima:* sottoposta d'urgenza a laparotomia esplorativa per peritonite piostercoracea da ampio squarcio sul sigma da decubito di un fecaloma della dimensione di un'albicocca, in un quadro di imponente copromatosi interessante tutto il colon (13/12/04). Riscontro accidentale di una massa retroperitoneale in sede peripancreatica su cui veniva praticata una biopsia con diagnosi istologica di carcinoide.

Giunta all'attenzione dell'U.O. di Oncologia (21/01/05) veniva programmata una RMN addome (08/02/06), che documentava la formazione espansiva ovalare adesa al rene di destra, con impronta sul profilo della vena cava, e una scintigrafia total body con <sup>111</sup>In-pentetreotide (Octreoscan) del 16/02/06, che dimostrava la presenza di una vasta area di marcato iperaccumulo corrispondente alla sede segnalata all'esame RMN. Il quadro scintigrafico era indicativo di una lesione ad aumentata densità recettoriale per la somatostatina. Il dosaggio della cromogranina A eseguita il 25/01/05 era nella norma (= 1,60 nmoli/l).

Sottoposta a relaparotomia mediana (28/02/06) e reperata la massa solida dislocante il duodeno, l'angolo colico di destra, infiltrante tenacemente l'istmo di un rene a "ferro di cavallo" ed il polo inferiore del rene destro, si procedeva all'asportazione della massa, resa difficoltosa dal suo facile sanguinamento e dall'infiltrazione renale a nefrectomia destra. L'esame istologico del pezzo operatorio deponeva per un adenocarcinoma renale tubulo-papillare, infiltrante. L'unico linfonodo asportato era sede di metastasi linfonodale di adenocarcinoma renale; dall'indagine immunoistochimica risultava cromogranina-, TTF1-, tireoglobulina-.

In considerazione del dato metabolico dell'Octreoscan si richiedeva una consulenza ad altro patologo che descriveva la neoplasia come di aspetto papillare e trabecolare con nidi solidi di cellule di piccole dimensioni; all'immunoistochi-

U.O. Oncologia, Ospedale Santa Croce di Fano; \* Chirurgia Generale d'Urgenza, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; \*\* U.O. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera San Salvatore di Pesaro; \*\*\* Medicina Nucleare, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

mica emergeva cromogranina A-, CK7-, NSE+. La microscopia elettronica documentava la presenza di granuli citoplasmatici di tipo neuroendocrino. Si giungeva pertanto alla diagnosi di carcinoma renale, stadio pT2 (massa di dimensioni > 7 cm confinata al rene), pN1 (localizzazione di malattia all'unico linfonodo asportato), M0 (Octreoscan e RMN addome pre-operatori mostravano una malattia limitata a livello della loggia renale di destra). Il dosaggio del Ki67 risultava basso, < 1%.

L'Octreoscan di controllo (18/5/05) evidenziava un focolaio di netto iperaccumulo del radiotracciante situato sulla linea mediana al passaggio fra regione epigastrica e periombelicale delle dimensioni di 3 x 2 cm. Una RMN addome (21/06/05) mirata sulla sede di iperaccumulo non faceva rilevare aree di alterato segnale in corrispondenza della parete addominale e delle strutture situate sulla linea mediana dell'addome per un piano passante dall'estremo distale dello sterno alla regione ombelicale.

### Attuali conoscenze del problema clinico

Il primo caso di carcinoma renale è stato descritto nel 1966<sup>1</sup>.

Si tratta di una neoplasia estremamente rara del rene la cui origine è ancora ampiamente dibattuta in quanto le cellule enterocromaffini non sono state trovate nel parenchima renale normale. Tuttavia sono descritti sia casi di carcinoma primitivo del rene, sia casi di metastasi renali da carcinoma<sup>2</sup>.

I tumori carcinoidi primitivi del rene sono più frequenti nei casi di rene a ferro di cavallo. Una possibile spiegazione è la presenza in questi tipi di rene di epitelio aberrante o di elementi di teratoma.

La presenza del rene a ferro di cavallo espone ad un maggiore rischio relativo di sviluppare un carcinoma renale. Tuttavia il decorso clinico del carcinoma renale insorto su di un rene a ferro di cavallo sembra essere più benigno rispetto alla variante non a ferro di cavallo<sup>3</sup>.

Nei casi di malattia limitata ad un organo sono stati ottenuti buoni risultati dopo la escissione radicale, tuttavia a causa della rarità dei casi non è possibile stabilire quale sia la migliore strategia<sup>2</sup>.

Nella revisione della letteratura medica sui tumori carcinoidi primitivi del rene eseguita da Romero et al. nel 2006<sup>4</sup> sono stati valutati complessivamente 56 case report. L'età mediana era 49 anni, il rene a ferro di cavallo era presente nel 17,8% dei casi. La diagnosi incidentale era stata fatta nel 28,6% dei casi. Il

sintomo più comune era il dolore addominale o al fianco, la sindrome da carcinoide era presente nel 12,7% dei casi. La maggior parte dei pazienti (73,6%) presentava una massa di oltre 4 cm di diametro. Le metastasi erano presenti all'atto della diagnosi nel 45,6% dei casi e questa percentuale cresceva a 60% nei pazienti con massa > 4 cm.

In termini di prevalenza il carcinoma renale, nell'ambito dei tumori neuroendocrini dell'apparato genitourinario, è secondo al carcinoma testicolare nell'uomo e a quello dell'ovaio nella donna. Sono fattori prognostici sfavorevoli l'età > 40 anni, il diametro del tumore > 4 cm, tumore interamente solido sulla superficie di taglio, un indice mitotico > 1 su 10 campi al massimo potere di risoluzione, la presenza di metastasi sincrone e l'infiltrazione della capsula renale<sup>4</sup>.

La scintigrafia eseguita nei tumori ad alta densità recettoriale per la somatostatina (SSTR) con <sup>111</sup>In-pentetreotide (Octreoscan) è attualmente la modalità standard di imaging nei tumori neuroendocrini.

La chirurgia radioimmunoguidata (RIGS) e radioguidata (RGS) altro non sono che l'applicazione della convenzionale scintigrafia come tecnica diagnostica intraoperatoria che permette al chirurgo di identificare particolari tessuti marcati nel preoperatorio con un radionuclide. La localizzazione radioguidata intraoperatoria, con l'utilizzo di sonde portatili sensibili a particolari isotopi radioattivi, è in grado di correggere parzialmente i limiti comuni a tutto l'imaging nucleare. Questi limiti sono rappresentati da un lato dall'impossibilità di correlare l'immagine ottenuta alle reali dimensioni della neoplasia, dall'altro dall'incapacità di definire con esattezza la collocazione anatomica della lesione.

Tuttavia, la futura ottimizzazione dell'imaging nei tumori neuroendocrini (NET) si raggiungerà con la PET utilizzando traccianti più sensibili e specifici, in combinazione con la TAC e la RMN. Il (<sup>68</sup>Ga)-DOTATOC e il (<sup>68</sup>Ga)-DOTA-NOC hanno conferito un miglior segnale di contrasto nella scoperta sia del tumore primitivo che delle metastasi<sup>5</sup>.

### Possibili opzioni del percorso diagnostico terapeutico

Nella conduzione clinica del caso della paziente in questione le possibili opzioni terapeutiche erano:

- iniziare la terapia medica della fase avanzata con analogo della somatostatina e alfa-interferone 2-beta;

- oppure essere inviata al chirurgo per l'asportazione della localizzazione scintigrafica che non aveva però un corrispettivo RMN.

Una terza opzione, che allora era ancora sperimentale e oggi si sta sempre più affermando, è la terapia radiometabolica o radiorecettoriale.

### Descrizione dell'esperienza clinica degli autori

#### *Iter diagnostico*

Alla paziente veniva somministrato <sup>111</sup>In-pentetreotide (Octreoscan) nella dose di 190 MBq. Questo radiofarmaco è in grado di legarsi ai recettori della somatostatina quindi rientra ormai di routine nel percorso diagnostico dei pazienti con sospetta o accertata diagnosi di tumore neuroendocrino. Come da protocollo alla 4<sup>a</sup> e alla 24<sup>a</sup> ora dalla somministrazione veniva eseguita una rilevazione in planare e successivamente una rivelazione SPET tale da avere una ricostruzione dell'immagine sui tre piani ortogonali, che metteva in evidenza un'area iperattiva sulla linea mediana al passaggio fra regione epigastrica e periombelicale. Si decideva di applicare la tecnica della radiochirurgia per effettuare una resezione quanto più completa possibile del tessuto neoplastico per cui, dopo la rilevazione della 24<sup>a</sup> ora, la paziente veniva portata in sala operatoria (29/09/05). Mediante una gamma probe (Neoprobe 2000) – sonda portatile in grado di rilevare radiazioni ionizzanti e ormai in uso per la biopsia del linfonodo sentinella – veniva fatta un'esplorazione della radioattività nella regione addominale dall'esterno. La paziente veniva sottoposta a laparotomia; a seguito di viscerolisi ed accesso al retroperitoneo veniva evidenziata una lesione di circa 3 cm di diametro in corrispondenza della emergenza delle arterie renali. Si procedeva a controllo radioimmunoguidato con l'ausilio della sonda intraoperatoria che confermeva la captazione del tracciante in corrispondenza della zona periaortica e pericavale, con picchi sulla lesione solida descritta. L'ulteriore scan con sonda intraoperatoria non dimostrava aree di ipercaptazione lungo le catene linfatiche lombo-aortiche, mesenteriche ed addominali superficiali, né a carico dei parenchimi. Si procedeva quindi ad exeresi della lesione che appariva tenacemente adesa ai piani vascolari; il clivaggio sulla parete arteriosa veniva mantenuto sul piano avventiziale e si rendeva necessario il posi-

zionamento di molteplici clip emostatiche e punti di sutura in corrispondenza delle pareti vasali arteriose e venose. Al termine della resezione l'intervento poteva considerarsi un R0 macroscopico; il controllo con sonda intraoperatoria sul letto tumorale dimostrava abbattimento dei livelli di captazione rispetto a quelli riscontrati prima della laparotomia esplorativa.

L'esame istologico del pezzo operatorio risultava: metastasi linfonodale di carcinoma neuroendocrino, ben differenziato, a basso grado di malignità, cromogranina-, sinaptofisina+, indice di proliferazione (Ki67-Mib1) < 2-3%.

In considerazione del basso indice proliferativo la paziente non eseguiva alcuna chemioterapia adiuvante e data l'apparente radicalità chirurgica non iniziava alcuna terapia con analoghi della somatostatina.

L'ulteriore controllo Octreoscan eseguito nel mese di marzo 2006 mostrava almeno 3 aree di ipercaptazione:

- una a livello della fossa iliaca di destra che era già presente nell'esame precedente e che era stato indagato con la sonda intraoperatoria ed era risultato non captante, sovrapponibile al precedente come intensità;
- un'altra a livello epi-mesogastrico (nella stessa sede della pregressa chirurgia);
- la terza a livello epatico.

La TAC torace-addome di controllo eseguita in data 07/04/06 era negativa per segni di malattia.

#### *Percorso terapeutico*

Nel mese di aprile 2006 dello stesso anno la paziente iniziava la terapia medica con Ipstyl 60 mg 1 fl ogni 14 giorni e Intron A 3.000.000 per 3 volte alla settimana per un anno. Buona la sopportazione del trattamento.

La TAC torace-addome di controllo eseguita nel mese di novembre 2006 si confermava negativa per segni di malattia.

Il successivo controllo con Octreoscan (01/3/07), TAC addome (17/05/07) e RMN epatica (15/06/07) risultava negativo per segni di malattia, pertanto la paziente, dopo oltre un anno di terapia, sospendeva il trattamento con Intron A e continuava quello con l'analogo della somatostatina.

#### *Commento*

La recente RMN addome (06/06/08) non ha evidenziato segni di malattia. La paziente è in ottime condizioni (ECOG = 0), continua la sola terapia con l'analogo della somatostatina.

## Bibliografia

- 1 Malthouse SR, Waugh RC, Grace J. *Primary renal carcinoid – case report*. Australas Radiol 1991;35:279-80.
- 2 Mufarrij Patrick, Varkarakis IM, Studeman KD, Jarrett TW. *Primary renal carcinoid tumor with liver metastases detected with somatostatin receptor imaging*. Urology 2005;65:1002.
- 3 Krishnan B, Truong LD, Saleh G, Sirbasku DM, Slawin KM. *Horseshoe kidney is associated with an increased relative risk of primary renal carcinoid tumor*. J Urol 1997;157:2059-66.
- 4 Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarrett TW. *Primary carcinoid tumors of the kidney*. J Urol 2006;176:2359-66.
- 5 Stelter L, Amthauer H, Rexin A, Pinkernelle J, Schulz P, Michel R, et al. *An orthotopic model of pancreatic somatostatin receptor (SSTR)-positive tumors allows bimodal imaging studies using 3T MRI and animal PET-based molecular imaging of SSTR expression*. Neuroendocrinology 2008;87:233-42.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1. La cromogranina A è:

- a. un marcatore citosolico delle cellule neuroendocrine
- b. è sempre elevata nei tumori neuroendocrini
- c. una proteina presente nella matrice dei granuli di secrezione delle cellule neuroendocrine
- d. tutte vere le precedenti

### 2. I marcatori citosolici della cellule neuroendocrina sono:

- a. la cromogranina A
- b. NSE e sinaptofisina
- c. TTF1
- d. nessuna delle precedenti

### 3. L'Octreoscan:

- a. è una scintigrafia
- b. è un esame capace di evidenziare lesioni ad alta densità recettoriale per la somatostatina
- c. utilizza il  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide
- d. tutte vere le precedenti

### 4. Il rene a ferro di cavallo:

- a. espone ad un maggior rischio di sviluppare un carcinoma renale
- b. è un fattore prognostico sfavorevole
- c. è presente nell'80% dei casi di carcinoma renale
- d. non presenta epitelio aberrante o elementi di teratoma

# IL CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE AVANZATO NELL'ERA DELLA TARGET THERAPY: TRA NUOVE CERTEZZE E NUOVI QUESITI

F. Carrozza  
M. Montanari  
F. Monduzzi  
G. Cruciani

## Descrizione del caso clinico

Una signora di 76 anni, A.T., in ottime condizioni cliniche, viene sottoposta nel dicembre 2006 ad ecografia addominale, a seguito dell'improvvisa comparsa di dolore in sede lombare destra. L'esame evidenzia una voluminosa massa che si sviluppa nel contesto del rene destro, confermata da una successiva TC, che non mostra la presenza di ulteriori lesioni. A.T. viene pertanto sottoposta a intervento di nefroureterectomia destra e il dato istologico risulta essere compatibile con carcinoma renale a cellule chiare, grado 2 di Fuhrman, con estensione della neoplasia alla vena renale di destra (pT3bNxM0). Non vengono poste indicazioni a ulteriori trattamenti e A.T. viene così affidata al follow-up.

Nel dicembre 2007 viene riscontrata, all'ecografia addominale prima e alla TC poi, una piccola area ipoecogena di circa 9 mm, in corrispondenza del corpo pancreatico. Escissa chirurgicamente, tale massa risulta essere istologicamente una metastasi unica da carcinoma renale a cellule chiare.

## Sintesi delle attuali conoscenze del problema clinico

Il carcinoma renale, con circa 30.000 nuovi casi registrati ogni anno nella sola Europa, rappresenta attualmente circa il 2-3% di tutte le neoplasie maligne. In particolare, il carcinoma a cellule chiare del rene risulta essere oggi il più comune degli istotipi tumorali di questo organo, costituendo oltre la metà dei casi di adenocarcinomi renali (approssimativamente l'85% di tutti i tumori renali).

La possibilità di cura per il carcinoma renale è strettamente correlata alla diffusione dello stesso al momento della diagnosi (Tab. I), sia in termini di estensione locale che di localizzazioni a distanza. In questo secondo caso, pur rimanendo uno dei tumori a comportamento "erratico" più caratteristici - diversi i casi in letteratura di remissioni spontanee di malattia, anche metastatica, in assenza di trattamenti specifici -, la prognosi a lungo termine rimane complessivamente severa (meno del 10% dei pazienti con malattia al IV stadio sono vivi a 5 anni). Decisamente favorevole, invece, risulta essere la prognosi e la *Overall Survival* a 5 anni per gli stadi I e II resecati radicalmente (fino al 95 e all'80% di sopravvivenza, rispettivamente).

La diagnostica per imaging del carcinoma renale riconosce nella TC l'esame d'elezione, specie per la definizione di neoplasie di piccole dimensioni, mentre la RMN risulta essere una metodica particolarmente utile per lo studio della vena renale e della vena cava inferiore, le quali, specie nei tumori di dimensioni maggiori (> 4 cm), possono risultare più frequentemente invase da malattia. La PET, infine, ha mostrato avere una bassa sensibilità nell'individuazione dei tumori renali ed è pertanto oggi ritenuta un esame diagnostico non elettivo per

Divisione di Oncologia Medica,  
Ospedale Civile Umberto I,  
Lugo (Ravenna).

**Tabella I**

*Stadiazione del carcinoma renale sec. Robson/TNM.*

Robson	Descrizione di Robson	Stadio	T	N	M
I	Tumore confinato al parenchima renale	I	T1	N0	M0
			T2	N0	M0
II	Invasione del grasso perineale	III	T3a	N0,1	M0
IIIa	Invasione della vena renale o della vena cava	III	T3b	N0,1	M0
IIIb	Invasione dei linfonodi regionali	III	T1-3	N1-3	M0
IV	Invasione di organi adiacenti o lontani	IV	T4	N1-3	N0,1
			Qualunque T	Qualunque N	

lo studio di questa patologia.

Significato prognostico rilevante, in particolare nella malattia metastatica, riveste la *classificazione prognostica secondo Motzer*, basata sulla valutazione di 5 parametri clinico-laboratoristici che consentono la stratificazione dei pazienti in 3 gruppi di rischio: alto, intermedio e basso, secondo le linee guida adottate al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (Tab. II).

Il trattamento standard del carcinoma renale, soprattutto negli stadi I e II di malattia, rimane la nefrectomia (radicale o conservativa per i tumori di piccole dimensioni), eseguibile anche in casi selezionati allo stadio III (unitamente alla resezione della vena renale e della vena cava inferiore per i tumori T3b, oltre alla linfadenectomia locoregionale) e allo stadio IV (T4N0/1). Attualmente non si ritiene indicato un trattamento adiuvante nel carcinoma renale e il ruolo della Radioterapia esterna trova oggi significato preminentemente palliativo, specie sulle sedi metastatiche sintomatiche.

L'approccio prevalentemente medico, invece, è oggi ritenuto lo standard per il trattamento del carcinoma renale allo stadio IV. In questo setting di pazienti, la recente introduzione di nuove molecole ad attività anti-angiogenetica si sta affermando nella pratica clinica, integrandosi e, in qualche misura, anche progressivamente sostituendosi in maniera convincente alla terapia "storica" del carcinoma

renale metastatico, basata per anni sull'utilizzo combinato delle citochine interleuchina 2 (IL-2) e interferone-alfa (IFN- $\alpha$ ). A questa nuova categoria di farmaci appartengono, in particolare, gli inibitori delle tirosin-chinasi sorafenib e sunitinib, entrambi molecole "multi-target" a somministrazione orale (entrambi utilizzabili in I e in II linea), e il bevacizumab, anticorpo monoclonale ad infusione endovenosa diretto contro il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) che ha dimostrato di potenziare l'efficacia dell'IFN- $\alpha$  in I linea. Ancora più recente, e al momento limitato, è l'impiego degli inibitori di mTOR, temsirolimus, già approvato dall'EMA, e everolimus, ancora in fase di studio, che aprono nuove possibilità terapeutiche per i casi ad alto rischio.

Da segnalare, infine, il ruolo della metastasectomia nei casi chirurgicamente aggredibili (prevalentemente lesioni secondarie polmonari metacrone isolate), che ha permesso l'ottenimento di sopravvivenze mediane di circa il 34% a 5 anni in alcune casistiche e quello, più volte messo in discussione e oggi ancora ritenuto controverso, della nefrectomia nella malattia metastatica.

**Possibili opzioni del percorso diagnostico-terapeutico**

Di fronte ad una massa pancreaticata isolata, con intenso enhancement alla TC, dopo pas-

**Tabella II**

*Stratificazione del rischio sulla base dei criteri di Motzer del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).*

Fattori prognostici negativi	Rischio alto	Rischio intermedio	Rischio basso
↓ Karnofsky performance status ↑ LDH Anemia Ipercalcemia Intervallo < 1 anno dalla diagnosi al trattamento	3 o più fattori	1 o 2 fattori	Nessun fattore

saggio del mezzo di contrasto iodato, fortemente sospetta per lesione neoplastica – sia essa di natura metastatica o primitiva –, il primo atteggiamento da adottare deve necessariamente essere quello della tipizzazione istologica, laddove non si pongano limitazioni all'approccio chirurgico laparotomico al fine di effettuare una biopsia escissionale. La pianificazione dell'intervento, in questo caso, potrebbe giustificare, soprattutto in un'ottica di radicalità dello stesso, l'impiego a monte di un'indagine PET con FDG marcato, volta a escludere la presenza di lesioni ad elevata attività metabolica non individuate dal solo esame TC.

Nel caso di A.T., il sospetto maggiore, alimentato principalmente dal comportamento contrastografico assunto alla TC dalla lesione pancreaticca, era rappresentato dalla possibilità che la stessa lesione fosse di origine neuroendocrina, pur risultando "borderline" i livelli di cromogranina-A e negativi quelli di NSE. Entrambi questi elementi, pur non essendo dirimenti, hanno comunque contribuito a frastagliare l'iter decisionale, costituendo al contempo un razionale importante nella scelta di eseguire il test PET con  $^{18}\text{F}$ -DOTANOC, risultato poi negativo.

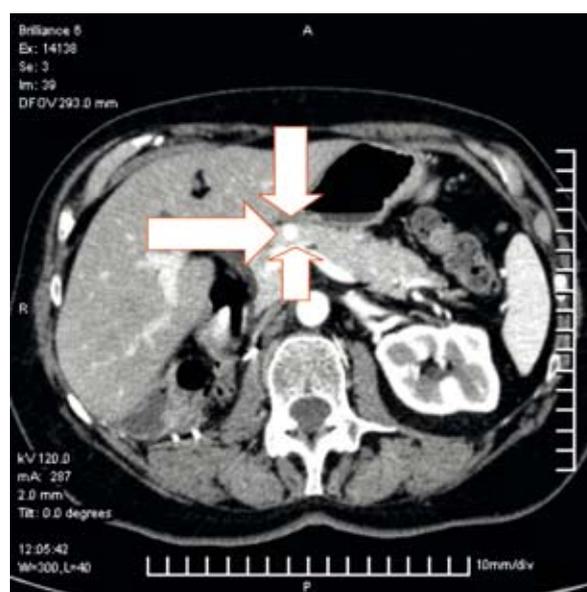
Ottenuta la diagnosi istologica, con la conferma che la lesione pancreaticca era effettivamente una metastasi metacrona, unica, da carcinoma a cellule chiare del rene, si è passati alla pianificazione della migliore strategia post-chirurgica. A questo punto, la decisione di iniziare un trattamento "complementare" con anti-tirosin-chinasici è da considerarsi razionale? Tale punto può, in effetti, aprire diversi fronti di discussione, dal momento che rimane ancora tutto da esplorare il possibile ruolo dei nuovi farmaci a target molecolare in campo "adiuvante" o, ancora più precisamente, "complementare" a metastasectomia apparentemente radicale, specie nel carcinoma renale. Quale farmaco o combinazione di farmaci? E a che dosaggio impiegarli? E per quanto tempo? E, soprattutto, in quale subset di pazienti con carcinoma renale un trattamento adiuvante con anti-tirosin-chinasici (o, più in generale, con le "nuove" molecole antitumorali), può significativamente impattare sulla sopravvivenza globale?

### Iter diagnostico e percorso terapeutico

In presenza di un'immagine ecograficamente "dubbia" a livello pancreaticco si rende necessario, in prima istanza, un adeguato approfondimento diagnostico strumentale, a prescindere dal dato anamnestico del paziente

in questione. In altre parole, in questo specifico caso clinico, la storia di pregresso carcinoma renale a cellule chiare, pur influenzando indubbiamente l'orientamento diagnostico dell'oncologo, non deve far escludere a priori la possibilità che ci si trovi di fronte ad una seconda neoplasia primitiva del pancreas. Quando poi, dopo l'ecografia, anche la TC torace-addome conferma l'unicità della lesione pancreaticca (di 10 mm di diametro maggiore), tale possibilità appare quanto mai concreta, in quanto piuttosto rari, anche se descritti, i casi di lesioni metastatiche uniche del pancreas da carcinoma renale a cellule chiare. Da segnalare anche l'aspetto che la stessa lesione presenta alla TC: un'immagine con intenso enhancement dopo passaggio del mezzo di contrasto in fase arteriosa (Fig. 1), potenzialmente suggestiva di tumore endocrino isolato del pancreas.

È a questo punto, tuttavia, che i dati laboratoristici rimescolano le carte: CEA, CA19.9, NSE e cromogranina A risultano essere, infatti, nella norma (solo valori borderline di CG-A: 5.4 nmoli/L), e la PET con  $^{18}\text{F}$ -DOTANOC, cui la paziente viene sottoposta nel gennaio 2008, risulta completamente negativa. L'assoluta asintomaticità, unitamente ad un carattere deciso e alla paura di sottoporsi a nuovi interventi chirurgici, spingono A.T., in un primo momento, a rifiutare qualsiasi approccio invasivo volto a definire con precisione la natura istologica della sua massa pancreaticca. Durante i quattro mesi di follow-up che seguono, tuttavia, due ecografie addominali a breve distanza l'una dall'altra, effettuate rispettivamente in



**Figura 1**

La lesione pancreaticca (10 mm) vista solo durante la fase arteriosa dell'esame TC.

marzo e in aprile 2008, mostrano che la lesione al corpo del pancreas è passata da circa 10 mm di diametro iniziali a 12,5 mm prima e a 13,5 mm poi, anche se il quadro clinico generale appare sostanzialmente invariato. È soltanto a maggio 2008 che la paziente decide di affidarsi al chirurgo per l'intervento di escissione della massa pancreaticata.

Dopo che una nuova indagine TC pre-operatoria conferma la presenza di un'unica lesione, di circa 14 mm, in corrispondenza del passaggio corpo-testa pancreaticata, A.T. viene sottoposta a intervento chirurgico di resezione parziale del pancreas.

Il dato istologico depone per lesione metastatica di carcinoma a cellule chiare del rene, unica, completamente escissa. Ancora una volta, il decorso post-operatorio della paziente è ottimale e la stessa viene riaffidata all'attenzione dell'oncologo. La decisione che viene presa a questo punto, potenzialmente oggetto di discussioni e controversie in quanto non ancora univoco l'atteggiamento sulla terapia ottimale da proporre al paziente operato radicalmente di metastasectomia da carcinoma renale a cellule chiare, è quella di optare per un trattamento "complementare" con sunitinib, con stretto monitoraggio dei parametri pressori della funzione cardiaca e del profilo tiroideo.

Dopo quasi 6 mesi di trattamento A.T. rimane libera da malattia e perfettamente asintomatica.

### Commento

L'attuale lacunosità dei dati, sia a sostegno che contrari all'impiego di un trattamento cosiddetto complementare alla metastasectomia radicale di secondarismi da carcinoma a cellule chiare del rene, nonché la mancanza di un consenso unanime nella comunità scientifica su tale aspetto, permette oggi di fatto al clinico di poter "interpretare" ogni singolo caso, rendendo giustificate scelte terapeutiche a volte diametralmente opposte tra loro. Trattare o non trattare, insomma?

Le recenti linee guida NCCN raccomandano l'impiego sempre della terapia sistemica in I linea, nel carcinoma renale a cellule chiare, ricorrente e/o non resecabile, con inibitori delle tirosin-chinasi (sunitinib e sorafenib) o con IL-2 ad alte dosi, non chiarendo, effettivamente, se tali trattamenti possano o meno

essere utilizzati anche nella malattia metastatica resecata.

La scelta, operata nel caso qui presentato, di proporre alla paziente un trattamento complementare, è stata comunque fatta tenendo presenti diversi aspetti, non ultimo quello di focalizzare l'attenzione sull'impiego di un trattamento che non fosse particolarmente aggressivo e che non comportasse effetti collaterali di rilievo. Il mantenimento di un alto livello di qualità di vita, con un favorevole rapporto costo-beneficio per il paziente riguardo al trattamento scelto, in termini puramente clinici, dovrebbe rappresentare la priorità assoluta quando l'obiettivo rimane il controllo di una malattia sistemica recidivata, anche se apparentemente eradicata in maniera completa. Da ciò la decisione di proporre un trattamento con sunitinib, con attento monitoraggio della funzione cardiaca e tiroidea.

### Bibliografia di riferimento

- Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, Hinrichs K, Zacharias M, Huland H, et al. *Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis*. Eur Urol 2008 Aug 7.
- Ravaud A, Wallerand H, Culine S, Bernhard JC, Fergelot P, Bensalah K, et al. *Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol 2008;54:315-25.
- Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. *First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Ann Oncol 2008;19:1470-6.
- Motzer RJ, Bukowski RM. *Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol 2006;24:5601-8.
- Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. *The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce*. Crit Rev Oncol Hematol 2008 Sep 5.
- Radulovic S, Bjelogrić SK. *Sunitinib, sorafenib and mTOR inhibitors in renal cancer*. J BUON 2007;12(Suppl 1):S151-62.
- Margulis V, Wood CG, Jonasch E, Matin SF. *Current status of debulking nephrectomy in the era of tyrosine kinase inhibitors*. Curr Oncol Rep 2008;10:253-8.
- NCCN Updates Kidney Cancer; Guidelines <http://www.nccn.org>
- Bhojani N, Jeldres C, Patard J, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. *Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol 2008;53:917-30.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Qual è la percentuale di sopravvivenza a 5 anni per il carcinoma renale allo stadio III (sec. Robson) operato radicalmente?
  - a. < 20%
  - b. > 20% < 30%
  - c. 30%
  - d. > 30% < 40%
  
2. Secondo i criteri di Motzer, si può definire a basso rischio un carcinoma renale metastatico che esordisce con:
  - a. Hb > 13 g/dl, dopo 10 mesi di intervallo libero di malattia, in assenza di sintomatologia specifica e con valori normali di calcemia
  - b. Hb 10 g/dl, bassi livelli di LDH, calcemia nella norma e in assenza di sintomatologia
  - c. neutrofilia, ipocalcemia, bassi livelli di LDH ed Hb 13 g/dl
  - d. tutte le precedenti
  
3. Quale delle seguenti affermazioni sul ruolo del bevacizumab nel carcinoma renale metastatico è falsa?
  - a. può essere impiegato in combinazione a IFN- $\alpha$  in prima linea
  - b. lo studio registrativo, che ne ha poi consentito l'impiego clinico, prevedeva anche un braccio contenente placebo associato a IFN- $\alpha$ 2a
  - c. la neuropatia sensoriale periferica non è tra gli effetti collaterali tipici del bevacizumab
  - d. l'impiego del bevacizumab in combinazione all'IFN- $\alpha$  è in grado di raddoppiare il DFS nei pazienti con carcinoma renale metastatico
  
4. Quali sono i principali bersagli molecolari del sorafenib nel carcinoma renale?
  - a. VEGFR 1-2-3, PDFFR $\beta$ , Flt-3, c-Kit, Raf-1
  - b. prevalentemente VEGFR 1
  - c. prevalentemente VEGFR 1 e PDGFR
  - d. prevalentemente c-Kit e VEGFR 3
  
5. Quale delle seguenti affermazioni circa l'impiego di sunitinib nel carcinoma renale metastatico è vera?
  - a. la schedula standard di somministrazione di sunitinib è di 25 mg/die, continuativamente
  - b. nello studio registrativo di sunitinib in I linea tale farmaco, confrontato verso IL-2, ha fatto registrare una maggiore DFS (11 vs. 5), ma una ORR praticamente sovrapponibile
  - c. nello studio registrativo di sunitinib in I linea tale farmaco, confrontato verso IFN- $\alpha$ , ha fatto registrare una ORR circa 5 volte superiore (31% vs. 6%)
  - d. tutte le risposte precedenti



Series of horizontal dotted lines for writing notes.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2008  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

