



LESIONI NEOPLASTICHE MULTIFOCALI E RECIDIVANTI IN UN PAZIENTE IN EMODIALISI DOPO FALLIMENTO DI TRAPIANTO COMBINATO RENE-PANCREAS

Vincenzo Cosentini¹, Vito Angione², Antonello Lo Cicero¹, Rossella Ferraro-Mortellaro¹, Antonio Barillà³, Fulvio Floccari⁴

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Daniele del Friuli, Udine

²U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

³U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

⁴U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli (RM)

Recurrent multifocal cancer lesions in a patient on hemodialysis after kidney pancreas transplant failure

Cancer is an important cause of mortality in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. Immunodepression and the genotoxic action of uremia are critical pathogenic agents.

A 59-year-old man, ex-smoker, who had been on hemodialysis for seven months because of uremic degeneration of diabetic nephropathy, underwent a combined kidney-pancreas transplant in 1991, complicated by slow-resolution CMV infection. In 1993, after kidney graft failure due to chronic rejection, hemodialysis treatment was restarted with good pancreatic function. Steroid therapy was interrupted and azathioprine and cyclosporine immunosuppressive therapy maintained. In September 2007 the patient was diagnosed with two neoplasms of the oral mucosa: a well-differentiated squamous carcinoma and a spinocellular carcinoma associated with field cancerization. The tumors were resected, followed by laser treatment. Histological examination revealed squamous cell carcinoma without lymph node involvement. Azathioprine was interrupted. In January 2008 adjuvant radiotherapy to the surgical areas of the oral mucosa and neck was started. In February a verrucous nevus on the patient's chest turned out to be a spinocellular carcinoma in situ. In May 2008 recurrence of keratinizing squamous carcinoma of the oral mucosa was found, this time with nodal involvement. Cyclosporine administration was interrupted and after consultation with the oncology committee it was decided to continue with supportive therapy only, until the patient's death in August 2008. (G Ital Nefrol 2010; 27: 301-305)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hemodialysis,
Cancer,
Transplant,
Kidney-pancreas
transplant

PAROLE CHIAVE:

Emodialisi,
Neoplasie,
Trapianto,
Trapianto
rene-pancreas

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo Cosentini
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Sant'Antonio
Viale Trento e Trieste 1
33038 San Daniele del Friuli (UD)
e-mail: enzocos77@libero.it

INTRODUZIONE

Le neoplasie maligne sono una delle cause principali di mortalità nei pazienti uremici in dialisi (1). Lo stato di immuno-compromissione e l'azione genotossica di molteplici fattori legati all'uremia sono da considerarsi tra gli elementi patogeni causali (2).

Anche tra i recipienti di trapianto d'organo solido il cancro rappresenta una tra le prime cause di mortalità e morbilità, essendo oltre un terzo delle morti a *graft* funzionante legate a cause oncologiche (3, 4).

A nostra conoscenza non è disponibile, ad oggi, letteratura scientifica riguardante l'incidenza di neoplasie in pazienti uremici in dialisi e che siano contemporaneamente recipienti di trapianto d'organo in trattamento immunosoppressivo, come nel caso qui presentato. Esporremo, infatti, la storia clinica di un recipiente di trapianto combinato rene-pancreas, la cui funzione del rene trapiantato si è andata esaurendo per rigetto cronico richiedendo il ripristino del trattamento emodialitico, ma il cui pancreas trapiantato ha mantenuto nel tempo una funzione soddisfacente.

Le neoplasie maligne delle Vie Aero Digestive Superiori (VADS) possono interessare diverse sedi e sottosedì di questo distretto, essendo il cavo orale, l'orofaringe e l'ipofaringe le sedi di maggiore incidenza. Essi hanno comportamenti biologici, presentazioni cliniche e storia naturale differenti, pertanto anche le modalità terapeutiche, che prevedono spesso un approccio multidisciplinare, variano a seconda della localizzazione, così come diversa è la prognosi. La sopravvivenza a 5 anni varia, infatti, tra il 95 e il 10% a seconda della sede e dello stadio. Caratteristica peculiare dei carcinomi della testa e del collo è la tendenza ad essere accompagnati (5-10% dei casi) o seguiti (10-20% dei casi entro 5 anni) da un altro carcinoma a carico della stessa regione o dell'esofago e dell'apparato broncopolmonare. L'elevata frequenza di tumori multipli si spiega con la persistente influenza dei fattori di rischio coinvolti (soprattutto del fumo) a livello di ampie aree degli epiteli delle VADS che hanno subito già le prime trasformazioni preneoplastiche (*field cancerization*) (5). Il tabacco (sigarette, pipa, sigaro, masticazione) e l'alcool, costituiscono sicuramente i fattori di rischio più rilevanti per i tumori squamosi delle VADS (6, 7).

A questi fattori si aggiungono, in misura meno rilevante, altri agenti specifici, quali microtraumi dovuti a problematiche dentali o protesiche, patologia da reflusso gastroesofageo, esposizione ambientale e/o occupazionale ad agenti chimici tossici, regimi dietetici poveri di frutta e verdura. Negli ultimi anni è stata inoltre posta in evidenza una possibile correlazione tra i carcinomi delle VADS ed agenti virali (HPV) ed anche la presenza di specifiche alterazioni geniche (p53, bcl-2). I fattori prognostici più significativi sono la dimensione del tumore e lo stato linfonodale, l'età >60 anni, il sesso maschile, un basso grado di *performance status*, la ploidia e la proliferazione cellulare, la capacità neoangiogenetica ed alcune alterazioni geniche.

Il carcinoma squamocellulare costituisce il 90% delle neoplasie del cavo orale, dove risulta essere la neoplasia più frequente.

Il trattamento dei carcinomi della testa e del collo, può prevedere il ricorso alla chirurgia, alla radioterapia o alla chemioterapia, anche in combinazione tra loro, in rapporto alle caratteristiche cliniche della patologia.

CASO CLINICO

Il paziente, un maschio Italiano di 59 anni, ex fumatore, è stato sottoposto a trapianto combinato di rene e pancreas nell'Ottobre 1991, dopo sette mesi di trattamento emodialitico trisettimanale per l'esito in uremia di una nefropatia diabetica.

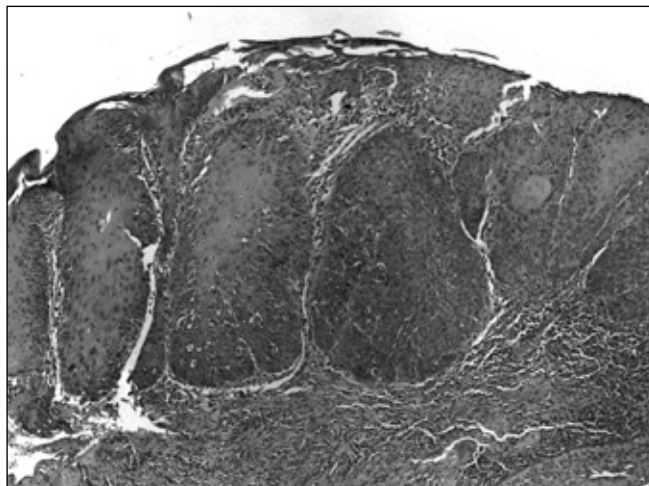


Fig. 1 - Carcinoma spinocellulare in situ del cavo orale (colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 200x).

La terapia immunosoppressiva prevedeva l'utilizzo di corticosteroidi (prednisone 75 mg), azatioprina (25 mg/die) e ciclosporina (150 mg/die). Lo stesso anno si è avuto riscontro biotico di infezione da CMV a lenta risoluzione (sieronegatività di EBV pre-trapianto). Nel 1992 viene sospeso il cortisone per cataratta iatrogena e perdita del *visus* all'occhio sinistro.

Nel Febbraio 1993 si è constatato il fallimento del trapianto di rene per rigetto cronico ed è stato quindi ripreso trattamento emodialitico trisettimanale con normofunzione del pancreas. Sospesa la terapia con corticosteroidi si è mantenuta immunosoppressione con azatioprina e ciclosporina.

Nel Settembre 2007 vengono evidenziate due neoformazioni del cavo orale: una lesione ulcerata in corrispondenza del trigono retromolare destro ed una lesione di aspetto papillomatoso a livello del pilastro palatino anteriore sinistro, accompagnate da una tumefazione linfonodale in sede laterocervicale dx. All'istologia la prima delle due formazioni risulta essere un carcinoma squamoso infiltrante ben differenziato, cheratinizzante. La lesione papillomatosa si dimostra invece un carcinoma spinocellulare (Fig. 1).

Alla TC del massiccio facciale e del collo si riscontrano numerose e voluminose formazioni linfonodali, bilateralmente. Ai fini della stadiazione il paziente viene quindi sottoposto ad EGDS, ecografia addome completo, radiografia del torace e tomografia ad emissione di positroni (PET) con correlazione TC. Dallo *screening* si ottiene conferma dei reperti nel cavo orale, infiltranti il seno mascellare ed evidenza di una linfadenopatia sovraclaveare sinistra compatibile con presenza di malattia. Un ago-aspirato della tumefazione in sede sovraclaveare sinistra da esito ad esame citologico compatibile per "linfonodo reattivo".

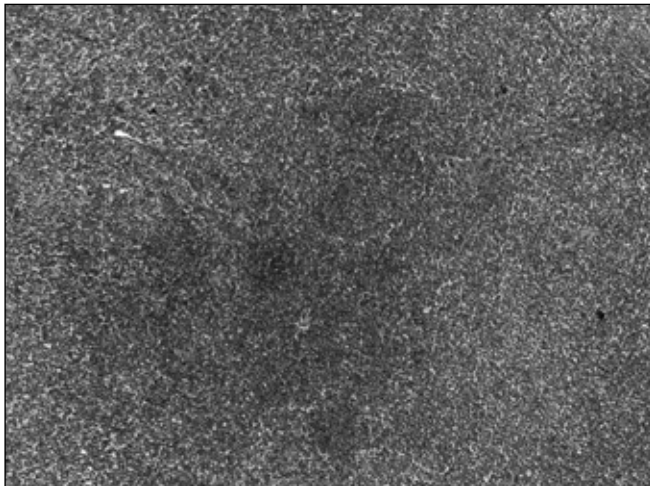


Fig. 2 - PTLD B-cellulare (colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 100x).

Al paziente viene quindi assegnata una stadiazione T4, N2c, M0.

Il consulente oncologo, in presenza di *field cancerization*, suggerisce quindi un trattamento radioterapico, che il paziente però rifiuta, preferendo eseguire trattamento chirurgico.

Si procede quindi ad exeresi chirurgica e trattamento laser di neoplasie sincrone del cavo orale, svuotamento laterocervicale sinistro (livelli II-V) ed exeresi chirurgica del linfonodo sovraclaveare sinistro. L'esame istologico del pezzo operatorio è risultato significativo per carcinoma a cellule squamose infiltrante; i linfonodi laterocervicali non hanno evidenziato metastasi. Il linfonodo sovraclaveare presentava all'esame istologico e immunoistochimico "disordine linfoproliferativo post-trapianto inquadrabile come PTLD B-cellulare monomorfo (sec. WHO)" (Fig. 2).

È stata quindi sospesa l'azatioprina, mentre il paziente ha rifiutato l'introduzione in terapia del sirolimus.

Nel Gennaio 2008 ha eseguito visita radioterapica, a seguito della quale è stato deciso trattamento radiante adiuvante sulle aree di intervento del cavo orale, in considerazione dei margini di escissione dubbi a tale livello. Nello stesso periodo ha eseguito visita ematologica e biopsia osteomidollare della cresta iliaca, risultata negativa per infiltrati neoplastici. Il consulente ematologo consigliava esecuzione di un campo di irradiazione anche sul collo. A Febbraio 2008 viene esaminato istologicamente un nevo verrucoide in regione pettorale, risultato carcinoma spinocellulare *in situ* (Fig. 3).

Tra Marzo e Aprile 2008 il paziente viene sottoposto a trattamento radiante 70 Gy in 35 frazioni.

Nel Maggio 2008 si esegue biopsia della cicatrice chirurgica del cavo orale che mostra: "lembi ulcerati di mucosa orale alcuni dei quali infiltrati da carcinoma

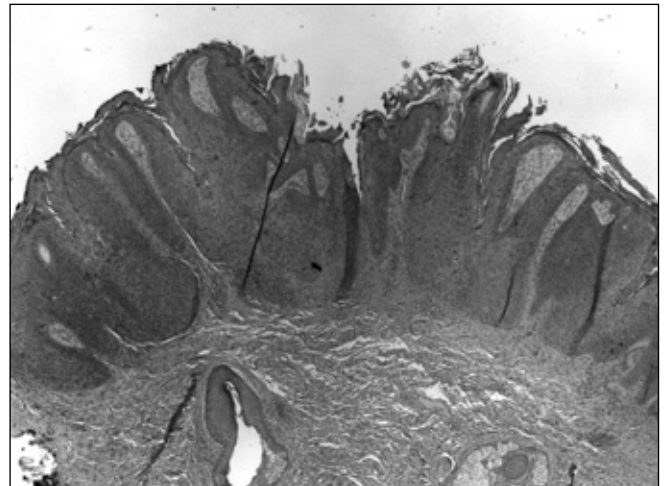


Fig. 3 - Carcinoma squamocellulare in situ della cute (colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 200x).

squamoso cheratinizzante". Si riduce quindi fino a totale sospensione il trattamento con la ciclosporina.

Una TC collo con mdc dello stesso mese mostra i seguenti reperti: "in regione angolo-mandibolare dx, poco al di sopra della ghiandola sottomandibolare, evidente formazione linfonodale di circa 2 cm con segni di colliquazione. Ulteriore formazione linfonodale, questa con diametro di circa 1 cm si riconosce poco caudalmente. Linfonodi con diametro intorno ai 5 mm si riconoscono in sede giugulare al terzo superiore della catena laterocervicale dx; linfonodo di 1 cm in sede sovraclaveare sn".

Nel Giugno 2008 il paziente è stato valutato dal comitato oncologico, il quale ha concluso come segue: "in considerazione del quadro clinico, delle comorbidità associate si ritiene indicata la sola terapia di supporto (escluso da opzioni chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche)". Il paziente ha quindi proseguito terapia esclusivamente analgica, sino al decesso nell'Agosto 2008.

TEST DI VERIFICA

1) Le neoplasie maligne delle Vie Aero Digestive Superiori sono spesso accompagnate o seguite da:

- Un altro carcinoma a carico della stessa regione o dell'esofago e dell'apparato bronco-polmonare
- Neoplasie della cute
- Malattie autoimmunitarie
- Infezioni delle vie aeree
- Insufficienza renale cronica.

DISCUSSIONE

Questo caso clinico porta alla nostra attenzione una particolarissima tipologia di paziente. Si tratta, infatti, di un paziente che non solo ritorna al trattamento dialitico dopo il fallimento del trapianto di rene, ma che continua la terapia immunosoppressiva perché portatore di un pancreas trapiantato ancora ben funzionante. In tale paziente si assiste quindi alla somma di tre condizioni di rischio oncologico: la storia di fumatore, l'uremia con il conseguente trattamento dialitico, l'immunosoppressione farmacologica post-trapianto. Tale condizione spiega gran parte della storia clinica di questo paziente, che ha tra l'altro avuto la sventura di sviluppare una patologia neoplastica aggressiva e tendente a recidivare in maniera multifocale, quale una neoplasia maligna delle VADS.

TEST DI VERIFICA

2) L'uremia comporta un rischio aumentato di sviluppare neoplasie:

- Per l'elevata quantità di farmaci assunti
- Per l'immunodepressione e l'elevato stress ossidativo caratteristici della condizione uremica
- Per la frequente presenza di malattie autoimmunitarie
- È falso. L'uremia non comporta un elevato rischio oncologico
- Unicamente per l'elevata età media della popolazione uremica.

La sospensione precoce e totale dell'immunosoppressione, con il rischio di perdere la funzione del pancreas, avrebbe modificato la storia naturale della patologia neoplastica?

Peraltro, il rifiuto da parte del paziente di assumere il sirolimus come immunosoppressore lascia aperti molti dubbi su quella che sarebbe potuta essere una strategia alternativa di intervento.

Il sirolimus è stato, infatti, segnalato, oltre che come immunosoppressore, anche come agente capace di inibire la crescita di cellule neoplastiche umane (8-10). L'attività antineoplastica del sirolimus potrebbe basarsi su differenti meccanismi fisiopatologici. La sua attività inibente nei confronti di mTOR, una chinasi coinvolta nei processi di crescita cellulare rappresenta una delle possibili ipotesi. Sirolimus è inoltre in grado di inibire la produzione di VEGF, un fattore di crescita dell'endotelio vascolare e quindi fondamentale per garantire trama vascolare ed apporto ematico alla neoplasia. Altri Autori ipotizzano invece che la regressione del tu-

more dopo conversione da inibitori della calcineurina a sirolimus sia ascrivibile non tanto alla sua attività intrinseca antineoplastica quanto ad una globale riduzione dell'immunosoppressione (11). In alcuni casi di paziente trapiantato di rene, l'uso di sirolimus non è stato comunque sufficiente ad evitare al paziente l'insorgenza di un tumore cutaneo (Sarcoma di Kaposi) (12).

Il *management* clinico di un caso di questo genere comporta difficoltà oggettive nella gestione della terapia immunosoppressiva e nell'applicazione delle Linee Guida SIN o EBPG (13, 14). A fronte, infatti di una funzione renale oramai spenta, che porterebbe alla decisione di sospendere la terapia immunosoppressiva dando priorità alla malattia oncologica, si contrappone la necessità di salvaguardare la funzione del residuo *graft* funzionante, nel nostro caso il pancreas. Un dilemma, questo, dinanzi al quale è difficile trovare risposte basate sull'evidenza scientifica e che lascia il medico ed il paziente soli dinanzi a riflessioni etiche di indubbia grandezza.

TEST DI VERIFICA

3) Il sirolimus possiede una documentata attività antineoplastica:

- No
- Sì, per la capacità di inibire la crescita di cellule neoplastiche umane e la produzione di VEGF
- Sì, ma unicamente perché sarebbe un immunosoppressore debole
- Solo verso determinate tipologie di neoplasie
- Sì, perché incrementa la sintesi di VEGF.

RIASSUNTO

Le neoplasie sono una delle cause principali di mortalità nei pazienti in dialisi e nei recipienti di trapianto di rene. Lo stato di immuno-compromissione e l'azione genotossica di molteplici fattori legati all'uremia sono da considerarsi tra gli elementi patogeni causali.

Presentiamo il caso di un paziente, maschio di 59 anni, ex fumatore, in dialisi per sette mesi a seguito di nefropatia diabetica, sottoposto quindi a trapianto combinato rene-pancreas nel 1991, complicato da infezione da CMV a lenta risoluzione.

Nel 1993, constatato il fallimento del trapianto di rene per rigetto cronico, viene ripreso trattamento emodialitico con normofunzione del pancreas. Sospesa la terapia con corticosteroidi si mantiene immunosoppressione con azatioprina e ciclosporina.

Nel settembre 2007 vengono evidenziate due neoformazioni del cavo orale: un carcinoma squamoso infiltrante ben differenziato, cheratinizzante e un carcinoma spi-

nocellulare, in presenza di field cancerization.

Si procede quindi ad exeresi chirurgica e trattamento laser. L'esame istologico mostra un carcinoma a cellule squamose infiltrante, senza interessamento linfonodale. Viene quindi sospesa l'azatioprina.

Nel gennaio 2008 inizia radioterapia adiuvante sulle aree di intervento del cavo orale e sul collo. A febbraio 2008 un nevo verrucoide in regione pettorale risulta essere un carcinoma spinocellulare in situ.

Nel maggio 2008 si osserva una recidiva di carcinoma

squamoso cheratinizzante del cavo orale con interessamento linfonodale. Si riduce quindi fino a totale sospensione il trattamento con la ciclosporina. Il paziente, valutato dal comitato oncologico, prosegue quindi la sola terapia di supporto, sino al decesso nell'agosto 2008.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Mandayam S, Shahinian VB. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? *J Nephrol* 2008; 21 (2): 166-74.
2. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004; 24 (5): 469-73.
3. Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2185-91. Epub 2008 Sep 8.
4. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Maiorca P. Cancer after kidney transplantation. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 26): S67-73.
5. Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks WL Jr. Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17 (2): 88-94.
6. Biolchini F, Pollastri G, Figurelli S, Chiarini L. Carcinogen metabolism, DNA damage repair and oral head and neck squamocellular carcinoma (HNSCC). A review. *Minerva Stomatol* 2005; 54 (7-8): 405-14.
7. Basu R, Mandal S, Ghosh A, Poddar TK. Role of tobacco in the development of head and neck squamous cell carcinoma in an eastern Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9 (3): 381-6.
8. Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 371-7.
9. Di Paolo S, Teutonico A, Ranieri E, Gesualdo L, Schena PF. Monitoring antitumor efficacy of rapamycin in Kaposi sarcoma. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 462-70.
10. Boeckle E, Boesmueller C, Wiesmayr S, et al. Kaposi sarcoma in solid organ transplant recipients: a single center report. *Transplant Proc* 2005; 37: 1905-9.
11. Boratyn'ska M, Zmonarski SC, Klinger M. Recurrence of Kaposi's sarcoma after increased exposure to sirolimus. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 2018-22.
12. Gemelli A, Paciolla A, Oliosi F, et al. A case of Kaposi's sarcoma in the rapamycin era. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 90-3.
13. Fuiano G, Zoccali C, Bertoni E, et al. Italian Society of Nephrology. Linee Guida per la sorveglianza ambulatoriale dei pazienti trapiantati di rene. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 28): S11-50.
14. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 1-67.