

# Metastasi cutanee da carcinoma renale: aspetti epidemiologici e clinici



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 3, 2002

M.A. Cannizzaro, M. Veroux\*, A. Cavallaro,  
M. Costanzo, M.G. Galasso, P.F. Veroux\*

Università degli Studi di Catania  
Servizio Autonomo Clinicizzato di Endocrinochirurgia  
P.O. S. Luigi e Santi Currò  
\*I Clinica Chirurgica - Centro Trapianti

## Abstract

*SKIN METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS*

*The Authors present an additional case of a 70-years old male patient with skin metastasis from renal cell carcinoma, 15 months after nephrectomy. The patient died ten months later for advanced neoplastic disease. Skin metastasis affect 3-6% of patients with renal cell carcinoma. The surgical treatment is mandatory for single nodule. Chemotherapy is often ineffectual. The prognosis is poor, with a 0-8% 5-years survival for patients with multiple nodules*

Key words: Renal cell carcinoma, skin metastasis, metastasis.

## Introduzione

Le metastasi cutanee possono essere la prima manifestazione di un carcinoma non ancora evidenziato o il primo segno di una recidiva di malattia (1-3); la loro incidenza varia dallo 0,7 al 9% di tutte le neoplasie e sono gravate da una cattiva prognosi (4).

Il carcinoma della mammella è il più frequente tumore che può dare metastasi cutanee nella donna, mentre il carcinoma del polmone è responsabile della maggior parte delle lesioni cutanee metastatiche nell'uomo (2).

Il melanoma, i carcinomi della cavità orale ed i tumori del colon, del rene, dell'ovaio e dello stomaco raggruppano circa il 90% di tutte le metastasi cutanee osservate nell'adulto (5, 6).

Il carcinoma renale è noto per la sua tendenza alla diffusione sistemica e per il basso tasso di sopravvivenza. Le sedi più frequenti di metastasi sono il polmone, il distretto linfonodale e le ossa.

La metastasi cutanea è rara. Gli Autori presentano un raro caso clinico di metastasi cutanea plurifocale di carcinoma renale, manifestatasi dopo 15 mesi dall'intervento di nefrectomia.

## Caso clinico

Un paziente di sesso maschile di 70 anni si presentava alla nostra osservazione clinica per la comparsa di un nodulo cutaneo al cuoio capelluto di circa 3 cm di dia-

metro e di un nodulo cutaneo in regione sottomandibolare sinistra di circa 2 cm di diametro.

Quindici mesi prima il paziente era stato sottoposto ad intervento chirurgico di nefrectomia destra per un carcinoma a cellule chiare (grado III di Furham) che infiltrava senza oltrepassarla la capsula renale, senza evidenti segni di infiltrazione dell'uretere e dei grossi vasi.

Dopo 10 mesi di apparente benessere, il paziente veniva nuovamente ricoverato per la comparsa di episodi di incontinenza, disturbi della deambulazione e disturbi relazionali. Una Risonanza magnetica evidenziava la presenza di una neoformazione telencefalica in regione frontale dx compatibile con processo neoplastico primitivo (glioblastoma?). Il paziente veniva dunque sottoposto a radioterapia con notevole miglioramento della sintomatologia clinica.

Dopo cinque mesi circa, il paziente richiedeva il ricovero per la comparsa di un nodulo cutaneo di consistenza dura al cuoio capelluto della regione parietale sinistra di 3 cm di diametro e alla regione sottomandibolare sinistra di 2x1,8 cm con aspetto eritematoso. Non si rilevavano linfadenopatie locoregionali o altre lesioni nodulari cutanee. Si procedeva quindi ad escissione chirurgica in anestesia locale delle neoformazioni. L'esame istologico evidenziava la presenza di cellule chiare con arrangiamento acinare e alveolare, reperto che deponeva per metastasi cutanee da carcinoma renale (Figg. 1, 2).

Il paziente decedeva dopo dieci mesi per diffusione neoplastica: dalla diagnosi di carcinoma renale erano passati 25 mesi.

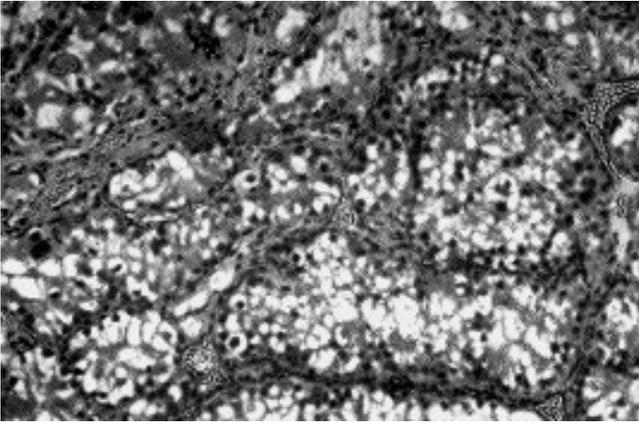


Fig. 1: Metastasi cutanea di carcinoma renale: aspetto microscopico. Le cellule, chiare con arrangiamento acinare, hanno citoplasma chiaro e talora eosinofilo; nuclei rotondi, uniformi, con cromatina granulare finemente distribuita. Gli acini sono demarcati alla periferia da capillari e/o strutture ad atteggiamento sinusoidale.

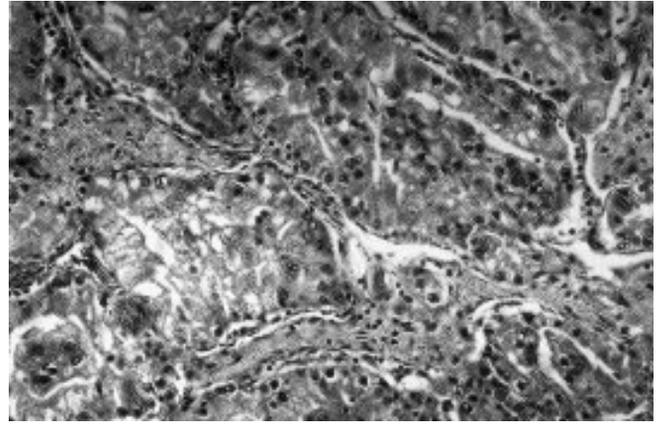


Fig. 2: Metastasi cutanea da carcinoma renale: aspetto microscopico. Le cellule chiare hanno architettura alveolare. Gli alveoli sono talora centrati da uno spazio ovale o rotondo, appena accennato, simil-luminale.

## Discussione

Il carcinoma renale rappresenta il 2-3% dei tumori maligni e solitamente colpisce soggetti adulti dalla quinta alla settima decade di vita (7); la sua incidenza è in progressivo aumento (8).

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi si assesta intorno al 50% (9). Dal 10% al 45% dei carcinomi renali ha già metastatizzato al momento della diagnosi, più frequentemente a livello del polmone, del distretto linfonodale e delle ossa (10). La localizzazione cutanea è rara. In uno studio su 742 casi di carcinoma con lesioni metastatiche cutanee, Brownstein e Helvig (11) riportarono 30 casi (6,4%) di carcinomi renali.

Questi dati sono stati successivamente confermati da Brady e coll (12), che su 100 metastasi cutanee hanno riscontrato un 6% di lesioni di origine renale.

In un recente studio condotto da David e coll. (13) su 22 fine needle aspirations (FNA) di lesioni cutanee metastatiche, in 1 caso (4%) l'origine era renale.

L'incidenza delle metastasi cutanee è di circa 1/100-200 casi di carcinoma renale per anno (14-16), con prevalenza del sesso maschile (14). Le metastasi cutanee sono più frequentemente sincrone, piuttosto che metacrone (17), e nel 2.8-6.8% dei pazienti affetti, la malattia è già diffusa al momento della diagnosi (18); molto frequentemente le metastasi cutanee sono diagnosticate prima del tumore renale primitivo (50-80% dei casi) (14,18).

Dorairajan e coll., analizzando una casistica di 306 pazienti trattati per carcinoma renale, hanno riscontrato metastasi cutanee in 10 casi (3,3%). Cinque pazienti (50%) avevano metastasi cutanee al momento della diagnosi (IV stadio), ed in uno di essi la metastasi cutanea rappresentava la prima espressione clinica osservabile.

Nel gruppo di pazienti caratterizzati da metastasi cutanee insorte durante il follow-up post-nefrectomia, l'intervallo di tempo medio fra l'intervento chirurgico e la dia-

gnosi di lesione cutanea metastatica è risultato inversamente proporzionale allo stadio del carcinoma renale: 51 mesi nei pazienti in stadio I, e 13 mesi nei pazienti in stadio IIIb. Nel 90% di questi pazienti era già presente una metastasi in altra sede, al polmone (4 casi) o alle ossa (5 casi).

Il cuoio capelluto è la sede più frequente, anche se le metastasi possono localizzarsi in qualunque sede cutanea. Nei pazienti con localizzazioni facciali o cervicali la diagnosi è più precoce, per la maggiore visibilità della lesione (19).

L'aspetto del nodulo cutaneo metastatico può essere estremamente variabile. Solitamente esso si presenta come un nodulo a superficie liscia o eritematoso, con diametro variabile da 1 a 5 cm. (4, 15, 16). Più raramente esso può simulare l'aspetto di un granuloma piogenico (20). Istologicamente le lesioni cutanee metastatiche sono caratterizzate da cellule chiare atipiche con una struttura a guscio di cipolla o tipo ghiandolare (16). Haruki e coll. (16) con la microscopia elettronica hanno evidenziato che le cellule tumorali delle metastasi cutanee da carcinoma renale, possono essere chiare con abbondante glicogeno, scure con abbondanti mitocondri e di tipo intermedio contenenti sia glicogeno che mitocondri in proporzione variabile. Alcune cellule hanno un aspetto ghiandolare, con una struttura a bordo di spazzola nel lume (aspetto caratteristico delle metastasi da carcinoma renale).

Le metastasi cutanee sono dovute ad una disseminazione ematogena successiva ad un'iniziale diffusione linfatica. Questo è avvalorato dal riscontro che il tempo di latenza per la comparsa di metastasi cutanee è più breve nei pazienti con metastasi linfonodali presenti al momento della nefrectomia rispetto ai pazienti con linfonodi negativi (21). Le metastasi cutanee potrebbero essere anche il risultato di una disseminazione al capo e al collo di cellule neoplastiche attraverso il distretto venoso paravertebrale (19).

Dato che la metastasi cutanea è considerata una manifestazione di stato neoplastico avanzato, è molto infrequente che essa sia l'unica lesione secondaria (14, 19), per cui una valutazione oncologica completa è necessaria per la diagnosi di eventuali altre lesioni metastatiche presenti. La maggior parte dei pazienti presentano almeno un'altra metastasi sistemica al momento della diagnosi. Tuttavia, le metastasi cutanee possono presentarsi anche in pazienti con una "low-stage disease" (14).

Le metastasi cutanee sono prevalentemente sincrone al tumore renale (21); di contro alcuni Autori riportano osservazioni cliniche caratterizzate prevalentemente da una sintomatologia riferibile alla lesione cutanea, piuttosto che al tumore primitivo (17).

Con lo sviluppo delle metodiche di diagnostica per immagini sarà possibile individuare un carcinoma renale ad uno stadio più precoce, cosicché la maggior parte delle metastasi cutanee sarà evidenziata nel follow-up, piuttosto che al momento della diagnosi (14).

La terapia delle metastasi cutanee da carcinoma renale resta un dilemma.

Le metastasi diffuse andrebbero trattate con un'appropriate chemioterapia sistemica, mentre le lesioni focali andrebbero asportate chirurgicamente a scopo palliativo per migliorare la qualità di vita del paziente (riduzione del dolore, migliore aspetto estetico). In alcuni casi si è tentato anche un approccio medico con infiltrazione locale di  $\alpha$ -interferone tre volte al mese per 3-4 mesi, senza tuttavia ottenere alcuna risposta significativa (14).

La prognosi dei pazienti con malattia renale diffusa non è favorevole; la sopravvivenza media di questi pazienti è inferiore ad otto mesi, indipendentemente dal trattamento chirurgico, e la sopravvivenza a 5 anni è meno del 20% (22). La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con metastasi solitaria varia dal 13 al 50% mentre scende allo 0-8% nei pazienti con metastasi multiple (10). La sopravvivenza media dei pazienti con metastasi cutanee è di 7-12 mesi (12,14), anche se sono riportate sopravvivenze a 5 anni del 35% in pazienti con metastasi cutanee solitarie, dopo nefrectomia e asportazione della lesione cutanea (23).

In generale, i pazienti che manifestano una metastasi cutanea all'esordio della malattia neoplastica hanno una prognosi peggiore, anche se il numero di casi è troppo esiguo per potere esprimere un giudizio statisticamente valido (14).

## Conclusioni

Le espressioni metastatiche da carcinoma renale nella cute sono rare e quando presenti indicano una diffusione sistemica della malattia. Un'accurata valutazione oncologica è necessaria per la ricerca di altri eventuali foci metastatici. Anche i pazienti con low-stage disease al momento della nefrectomia possono sviluppare metastasi cutanee. Il trattamento di queste forme è puramente palliativo e

la sopravvivenza non supera i 12 mesi nella maggior parte dei pazienti. Un'accurata valutazione ispettiva delle lesioni cutanee in pazienti portatori di carcinoma renale è quindi necessaria, al fine di evidenziare precocemente una localizzazione metastatica cutanea.

Ogni lesione nodulare cutanea eritematosa e/o infiltrante nei pazienti alla V-VII decade di vita, dovrebbe essere sempre asportata per una completa valutazione istologica.

## Riassunto

Gli Autori presentano un raro caso di un paziente di 70 anni con metastasi cutanee da carcinoma renale, manifestatesi quindici mesi dopo l'intervento chirurgico di nefrectomia, asportate chirurgicamente. Il paziente decedeva dieci mesi dopo per una diffusione neoplastica. Le metastasi cutanee colpiscono il 3-6% circa dei pazienti con carcinoma renale. Nella maggior parte dei casi, i pazienti presentano una malattia diffusa al momento della diagnosi. Il trattamento è chirurgico per le lesioni singole. Il trattamento chemioterapico è spesso inefficace. La prognosi è quindi infausta con una sopravvivenza a 5 anni dello 0-8% nei pazienti con metastasi multiple.

Parole chiave: Carcinoma renale, metastasi cutanee, metastasi.

## Bibliografia

- 1) Lookingbill D.P., Spangler N., Sexton F.M.: *Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma: a retrospective study of 7316 patients*. J Am Acad Dermatol, 22:19-26, 1990.
- 2) Cohen P.R.: *Skin clues to primary and metastatic malignancy*. Am Fam Physician, 51:1199-1205, 1995.
- 3) Rosen T.: *Cutaneous metastases*. Med Clin North Am, 64:885-900, 1980.
- 4) Llançapi P, Gutiérrez R, Paiva O.: *Cutaneous metastases. Clinical pathological review*. Rev Med Chil, 124:1519-23, 1996.
- 5) Brownstein M.H., Helwig E.B.: *Spread of tumors to the skin*. Arch Dermatol, 107:80-6, 1973.
- 6) Schwartz R.A.: *Cutaneous metastatic disease*. J Am Acad Dermatol, 33:161-82, 1995.
- 7) Wagle D.G., Scal D.R.: *Renal cell carcinoma - a review of 256 cases*. J Surg Oncol, 2:23-32, 1970.
- 8) Boring C.C., Squires T.S., Tong T.: *Cancer statistics 1992*. CA 42:19, 1992.
- 9) Swanson D.A., Johnson D.E.: *The management of renal cell carcinoma*. Weekly Urology Update Series, vol. 1, lesson 36, 1978.
- 10) Couillard D.R., deVere White R.W.: *Surgery of renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am, 20:263-75, 1993.
- 11) Brownstein M.H., Helwig E.B.: *Metastatic tumors of the skin*. Cancer, 29:1298-1307, 1972.
- 12) Bardy L.W., O'Neil E.A., Farber S.H.: *Unusual sites of metastases*. Sem Oncol, 4:59-64, 1977.

- 13) David O., Kluskens L., Reddy V., Gattuso P.: *Malignant cutaneous and subcutaneous abdominal wall lesions: a fine-needle aspiration study*. *Diagn Cytopathol*, 19:267-9, 1998.
- 14) Dorairajan L.N., Hemal A.K., Aron M., Rajeev T.P., Nair M., Steh A., Dogra P.N., Gupta N.P.: *Cutaneous metastases in renal cell carcinoma*. *Urol Int*, 63:164-7, 2000.
- 15) Lumpkin L.R., Tschen J.A.: *Renal cell carcinoma metastatic to the skin*. *Cutis*, 34:143-4, 1984.
- 16) Haruki T., Takahashi S., Morohashi M., Maruyama T., Ida M.: *Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma: an electron microscopic study*. *J Dermatol*, 18:218-24, 1991.
- 17) Kouropakis D., Patsea E., Sofras F., Apostolikas N.: *Renal cell carcinoma metastases to the skin: a not so rare case*. *Brit J Urol*, 75:583-5, 1995.
- 18) Menter A., Boyd A.S., McCafree D.M.: *Recurrent renal cell carcinoma presenting as skin nodules: two case reports and review of the literature*. *Cutis*, 44:305-8, 1989.
- 19) Williams J.C., Heaney J.A.: *Metastatic renal cell carcinoma presenting as a skin nodule: case report and review of the literature*. *J Urol*, 152:2094-5, 1994.
- 20) Hager C.M., Cohen P.R.: *Cutaneous lesions of metastatic visceral malignancy mimicking pyogenic granuloma*. *Cancer Invest*, 173:385-90, 1999.
- 21) Rosenthal A.L., Lever W.F.: *Involvement of the skin in renal carcinoma: report of two cases and review of the literature*. *Arch Dermatol*, 76:96-102, 1957.
- 22) DeKernion J.B., Berry D.: *The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma*. *Cancer*, 45 (7 suppl):1947-56, 1980.
- 23) Paèz Borda A., Nacarino Corbacho L., Diego Garcia A., Prieto Chaparro L., Delgado Martin J.A., Salinas Casado J., Silmi Moyano A., Resel Estevez L.: *Cutaneous and gynecologic metastases disclosing renal-cell carcinoma: the diagnostic and therapeutic implications*. *Arch Esp Urol*, 45:341-5, 1992.

## Commento

## Commentary

Prof. Ercole CIRINO  
Ordinario di Chirurgia Generale  
Università di Catania

*Tra le metastasi quelle a sede cutanea rappresentano una realtà clinica, anche se non frequente. La presenza di una metastasi cutanea assume valenza prognostica non indifferente, in quanto testimonia una particolare attività oncobiologica della neoplasia primitiva, che si proietta con una prognosi spesso infausta. Gli Autori, prendendo spunto da un caso clinico di doppia metastasi cutanea da carcinoma renale (cuoio capelluto e regione sottomandibolare), offrono una review epidemiologica e clinica del problema, affrontando le problematiche di tale espressione oncologica e presentandone gli aspetti istomorfopatologici.*

*Skin metastases represent an infrequent clinical expression of advanced neoplastic disease. The occurrence of a skin metastasis has a prognostic relevance, suggesting biological presentation of primitive carcinoma, evolving with a poor prognosis. The authors, presenting a clinical case of two skin metastasis from renal cell carcinoma, review the clinical, epidemiological and histological aspect of such metastasis, delineating the clinical implications of such neoplastic presentations.*

### *Autore corrispondente:*

Dott. Matteo Angelo CANNIZZARO  
Università degli Studi di Catania  
Direttore Servizio Autonomo Clinicizzato  
di Endocrinochirurgia  
P.O. S. Luigi e Santi Currò  
V.le Fleming, 24  
95100 CATANIA  
Tel.: 095 7594778  
Fax: 095 7594751