

# Un caso di tumore polmonare maligno a cellule chiare

## A case of malignant clear cell lung cancer

Gianfranco Puppo<sup>1</sup>, Federica Novelli<sup>1</sup>, Valentina Pinelli<sup>1</sup>, Massimiliano Sivori<sup>1</sup>, Ugo Giannoni<sup>2</sup>, Paolo Dessanti<sup>3</sup>, Pier Aldo Canessa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SC Pneumologia, ASL 5 Spezzino, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP); <sup>2</sup> SC Radiodiagnostica, ASL 5 Spezzino, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP); <sup>3</sup> SC Anatomia Patologica, ASL 5 Spezzino, Ospedale Sant'Andrea, La Spezia

### Caso clinico

Uomo di 64 anni, di etnia ucraina, fumatore di 20 sig/die (40 anni-pacchetto), lavora come autista. In anamnesi pregresso intervento di fistulectomia di ascesso perianale, storia di abuso alcolico, recentemente ricoverato nel Paese di origine per polmonite in corso di infezione da SARS-CoV-2 e fratture costali a sinistra post-traumatiche. Giunge alla nostra attenzione nel novembre 2021 quando viene condotto in Pronto Soccorso dalla figlia, di cui è ospite, per comparsa da alcuni giorni di algie alla base dell'emitorace di destra irradiate al dorso, tosse non produttiva e febbricola. Esegue Rx torace che riscontra sfumato addensamento in regione sottoclaveare destra e oblitterazione del seno costo-frenico omolaterale, strie disventilatorie in regione inferiore sinistra ed esiti di fratture costali per cui viene ricoverato nel nostro reparto. Gli esami di laboratorio evidenziano leucocitosi neutrofila e incremento della PCR (17,7 mg/dL). La TC total-body conferma la presenza di una lesione espansiva solida di 8 x 9 cm a livello del segmento posteriore del lobo superiore destro con invasione transcissurale del segmento apicale del lobo inferiore e infiltrazione a tutto spessore del piano costale dalla quinta alla nona costa; concomita discreta falda di versamento pleurico destro nel cui contesto si repertano due nodulazioni, una di circa 3 cm adesa alla doccia costo-vertebrale all'altezza di D10 e un'altra di 4 cm allo sfondato costo-frenico posteriore; le scansioni condotte in addome rilevano la presenza, al polo inferiore del rene sinistro, di una lesione tondeggianti, solida, a margini netti, captante contrasto, in sede parenchimale in parte esofitica e che sembra interessare il gruppo caliceale inferiore (Fig. 1A-C). Alla luce del quadro radiologico che poneva il sospetto di una duplice patologia neoplastica primitiva del polmone destro e del rene sinistro si proponeva una strategia diagnostica delle lesioni metastatiche pleuriche per stabilire la diagnosi istologica della malattia in stadio più avanzato. In settima giornata il paziente è stato sottoposto a toracosopia medica. L'esame endoscopico è stato eseguito attraverso introduzione del trocar nel sesto spazio intercostale destro lungo la linea ascellare media, con collasso polmonare parziale per presenza di aderenza vascolarizzata in sede apico-dorsale, e cavo pleurico parzialmente esplorabile (Fig. 2). L'esame ha confermato la presenza di massa tumorale biancastra a carico della pleura parietale in campo basale posteriore, con irregolare vascolarizzazione ed estremamente friabile al contatto bioptico, la restante pleura parietale visualizzabile e quella viscerale sono risultate apparentemente indenni da lesioni. Sulla lesione sono state effettuate numerose prese bioptiche. L'esame istologico delle biopsie pleuriche mostrava frammenti di pleura con infiltrazione di adenocarci-

#### Corrispondenza

Pier Aldo Canessa  
SC Pneumologia, Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (SP)  
pialdo1953@gmail.com

#### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

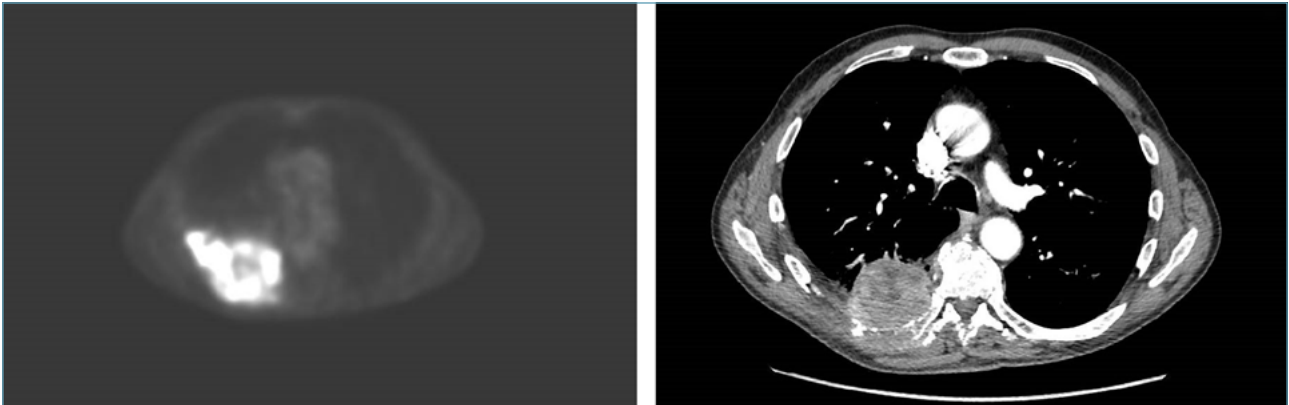
**Come citare questo articolo:** Puppo G, Novelli F, Pinelli V, et al. Un caso di tumore polmonare maligno a cellule chiare. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:53-56. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A093>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)

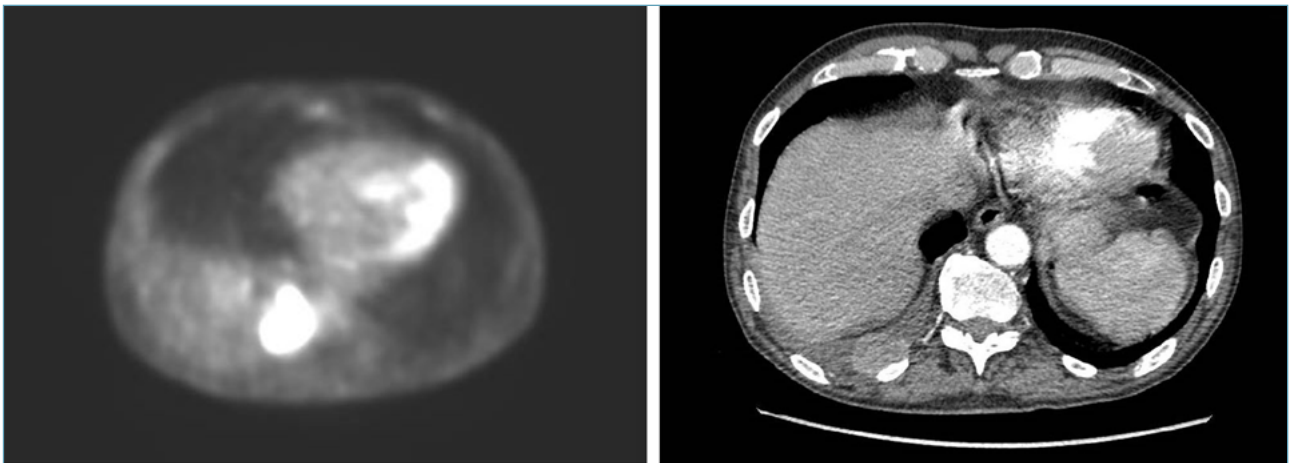


OPEN ACCESS

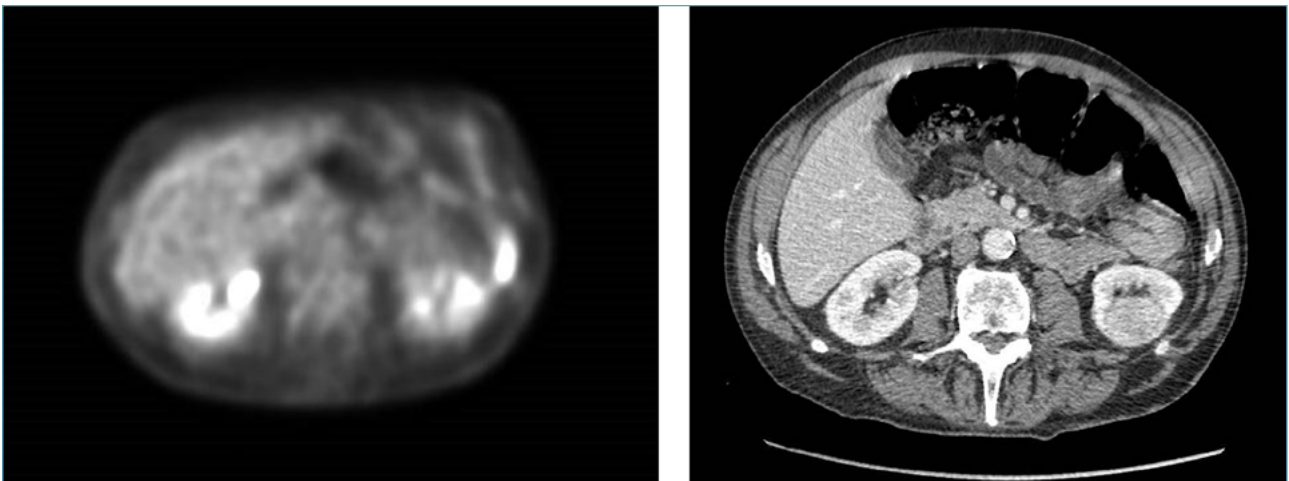
L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>



**Figura 1.** (A) Immagine PET/TC: intenso iperaccumulo del tracciante a carico della neof ormazione polmonare LSDx che infiltra la parete toracica.



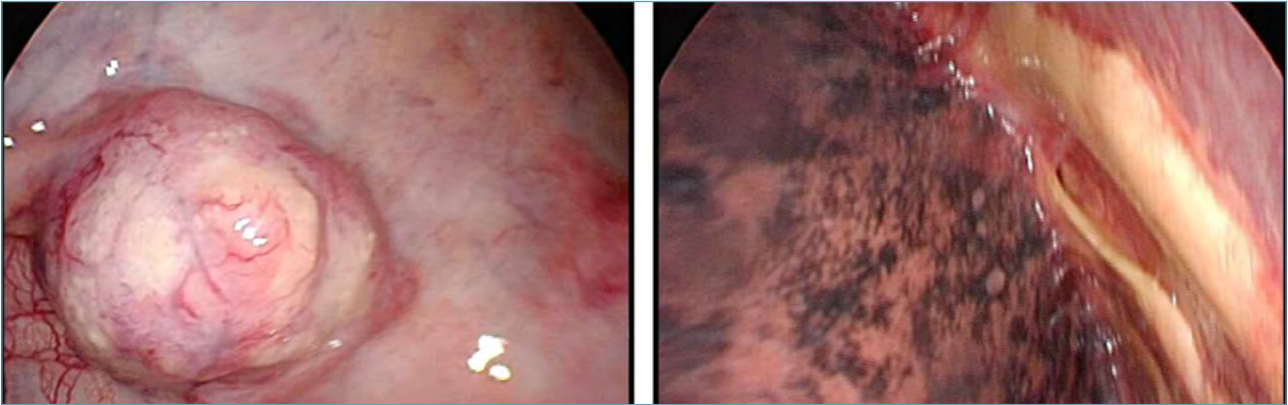
**Figura 1.** (B) Immagine PET/TC: intenso iperaccumulo del tracciante a carico della neof ormazione pleurica destra.



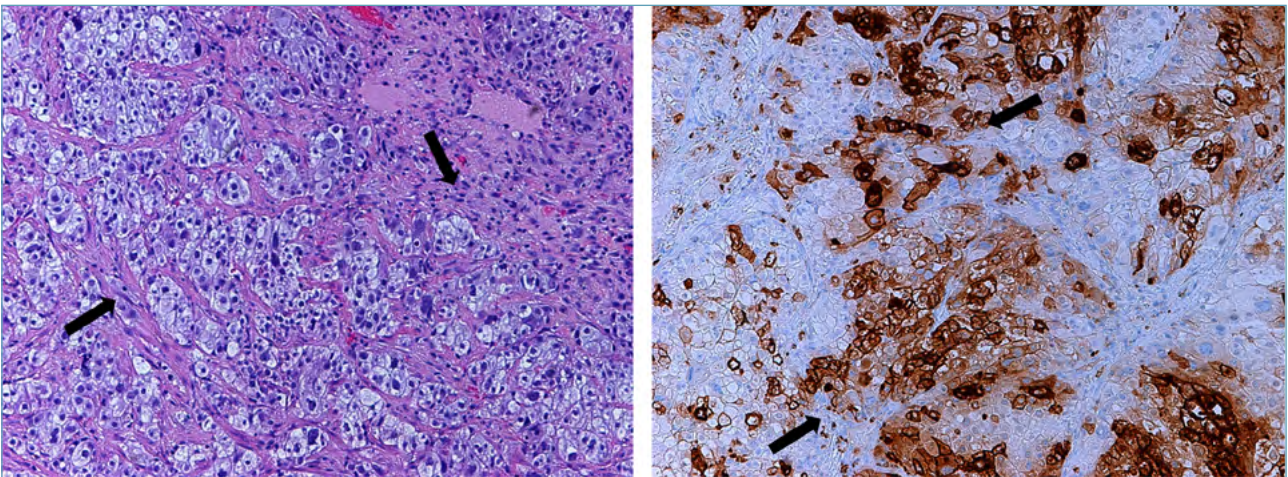
**Figura 1.** (C) Immagine PET/TC: normale distribuzione del tracciante a carico della neof ormazione renale sinistra.

noma scarsamente differenziato con aspetto prevalente a cellule chiare (Fig. 3). Le indagini immunohistochimiche evidenziavano nelle cellule neoplastiche positività per citocheratina 7, CEA ed EMA mentre risultavano negative per citocheratina 20, cromogranina, napsina-A, calretinina, GATA-3, P40 e TTF-1.

La diagnosi finale era: metastasi pleuriche di adenocarcinoma polmonare (sottotipo a cellule chiare). Nel frattem-



**Figura 2.** Toracosopia medica, visione endoscopica del cavo pleurico di destra, pleura viscerale con nodulo tumorale con reticolo vascolare eccentrico ectasico (sinistra) e aderenza in campo apico-dorsale con parenchima antracotico.



**Figura 3.** Biopsie pleuriche di localizzazione di adenocarcinoma a cellule chiare (freccie), colorazione con ematossilina ed eosina (sx) e colorazione IHC-CEA (dx) 10X.

po, il paziente aveva eseguito PET-TC globale corporea con 18-FDG che mostrava intenso ipermetabolismo della massa polmonare superiore destra, delle formazioni pleuriche con infiltrazione di D10, di una lesione a carico di L1, mentre non mostravano significativa captazione di radiofarmaco il versamento pleurico destro e la lesione renale sinistra. Il paziente è stato affidato alle cure dei colleghi oncologi.

## Commento

Sebbene l'istologia a cellule chiare sia frequentemente osservata tra le neoplasie di origine renale, ovarica e uterina così come tra i tumori benigni (anche detti "sugar tumor" per via della grande quantità di glicogeno contenuto nel citoplasma), l'adenocarcinoma a cellule chiare è un tumore polmonare estremamente raro, che origina dagli pneumociti di tipo 2 e rappresenta circa lo 0,3-2,2% di tutte le neoplasie polmonari. La classificazione WHO del 2015 dei tumori primitivi del polmone identifica questa malattia come un sottotipo degli adenocarcinomi muco-secerenti<sup>1</sup>. L'analisi immunohistochimica combinata dei marcatori intracellulari quali le citocheratine 7 e 20 (esprese dalle neoplasie polmonari, mammarie, tiroidee e uroteliali), il fattore di crescita tiroideo 1 TTF-1 (presente nei carcinomi tiroidei e polmonari), la proteina caudale homeobox-2 CDX2 (rappresentata nelle neoplasie del tratto gastro-intestinale) e la proteina legante GATA-3 (espressa nei carcinomi renali e mammarie), consente di identificare la sede primitiva di origine della lesione<sup>2</sup>. Il primo resoconto è stato descritto da Liebow e Castleman nel 1963 e finora sono stati riportati in letteratura 56 casi accertati, compresi quelli descritti in *case-report* o *case-series* di piccole dimensioni<sup>3</sup>. L'analisi complessiva delle casistiche riportate in letteratura suggerisce che i tumori a cellule chiare possano condividere alcune caratteristiche clinico-patologiche, come una prevalenza leggermente superiore nel sesso femminile, una frequente dimensione della lesione principale superiore a 2,5 cm, la tardiva comparsa



di sintomi sistemici e la rara descrizione di metastatizzazione pleurica. Queste neoplasie dimostrano inoltre fenomeni citologici ricorrenti quali la presenza di estese zone di necrosi o un elevato indice proliferativo che sono state correlate con un comportamento biologico più aggressivo e una frequente progressione anche negli stadi di malattia localizzata o localmente avanzata con una scarsa risposta ai trattamenti abitualmente previsti per l'adenocarcinoma non a cellule chiare <sup>4</sup>. Dal punto di vista prognostico la diagnosi di adenocarcinoma a cellule chiare, pur caratterizzandosi per una discreta eterogeneità stadio-specifica, appare prevalentemente associata a una riduzione della sopravvivenza libera da progressione e a una mortalità generale più elevata rispetto all'adenocarcinoma non a cellule chiare. Per tali ragioni il cardine di molti studi recenti è stato rappresentato dall'individuazione del profilo genetico e del ruolo della tipizzazione molecolare di questo gruppo di neoplasie che hanno mostrato la frequente presenza di mutazioni non classiche di EGFR e la mutazione G12D di KRAS <sup>5</sup>. Queste osservazioni confermano la necessità, di fronte all'ipotesi di un tumore a cellule chiare, di ottenere un materiale diagnostico di entità e qualità sufficiente alla completa caratterizzazione immuno-genetica della neoplasia. Nel caso che abbiamo proposto, proprio nel sospetto di una possibile duplice patologia neoplastica sincrona polmonare e renale, la toracoscopia medica, rappresentando il gold standard nel percorso diagnostico e terapeutico del versamento pleurico di ndd <sup>6</sup>, ha permesso contemporaneamente la corretta diagnosi differenziale di istotipo e istogenesi

così come la corretta stadiazione della malattia neoplastica di grado più avanzato e quindi prognosticamente più rilevante.

Data l'assenza di report con foto toracoscopiche di metastasi di adenocarcinoma polmonare a cellule chiare abbiamo ritenuto interessante la pubblicazione di queste immagini.

## Bibliografia

- 1 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
- 2 Yousem SA. Immunohistochemical and molecular characterization of clear cell carcinoma of the lung. *Hum Pathol* 2013;44:2467-2674. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.06.005>
- 3 Xu Q, Lu C, Li L, et al. Clear cell tumor of the lung: two case reports and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4492.
- 4 Eldessouki I, Gaber O, Riaz MK, et al. Clinical presentation and treatment options for clear cell lung cancer: University of Cincinnati a case series and literature review of clear cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:2373-2376. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2373>
- 5 Stopsack K, Soltermann A, Zimmermann AK, et al. Clear cell adenocarcinoma of the lung and its driver mutation. *Cancer Treatment Communications*, 2013;1.1: 6-8.
- 6 Canessa PA, Pinelli V. La patologia pleurica neoplastica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2016;31:92-100.