

Basi scientifiche
per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico per il
Carcinoma Renale

Ottobre 2008

PREFAZIONE

Il carcinoma renale è stato considerato per molti anni una neoplasia “orfana” per la scarsa disponibilità di risorse terapeutiche realmente in grado di impattare con la storia naturale di questa malattia.

Nell’ultimo decennio, sono stati registrati numerosi progressi nella diagnostica per immagini e nella medicina molecolare, che hanno avuto una significativa ricaduta sulle strategie di trattamento e sui risultati terapeutici.

L’uso sempre più diffuso dell’ecografia internistica ha infatti consentito di diagnosticare queste neoplasie in una fase sempre più precoce di malattia. In alcune casistiche, i così detti “incidentalomi”, cioè le neoplasie scoperte casualmente nel corso di un’ecografia addominale o pelvica prescritta per altri scopi diagnostici, rappresentano fino al 40% delle neoplasie diagnosticate. Rimane ancora da accertare se l’anticipo diagnostico si sia tradotto in una riduzione della letalità, infatti i dati di mortalità attualmente disponibili sono contrastanti, probabilmente perché, analogamente a quanto avviene per l’incidenza, i registri tumori riportano stime che si riferiscono genericamente ai tumori renali, senza distinguere tra il carcinoma renale a cellule renali e i carcinomi uroteliali della pelvi, che rappresentano solo il 10% dei tumori renali, e che hanno una storia naturale ed una prognosi completamente diversa. Non c’è dubbio che la maggior incidenza di neoplasie di dimensioni contenute abbia favorito la diffusione di tecniche chirurgiche di tipo conservativo, che un tempo erano riservate solo a particolari situazioni, quali ad esempio pazienti monorene e che oggi, invece, rappresentano il nuovo standard, alla luce delle sequele tardive della nefrectomia radicale.

I progressi della medicina molecolare hanno consentito di identificare specifiche alterazioni geniche, che hanno acquisito rilevanza sempre maggiore, sia nel chiarire la patogenesi del carcinoma renale, sia nell’identificare nuovi bersagli terapeutici. Ciò ha consentito di adattare, anche a questa neoplasia, strategie di trattamento legate all’impiego di farmaci così detti a bersaglio mirato, quali ad esempio i farmaci anti-neoangiogenici e gli inibitori di m-TOR, da soli od in associazione alla tradizionale terapia con citochine, con risultati a dir poco incoraggianti.

Possiamo pertanto affermare che il carcinoma renale traguarda una nuova era, che non solo mette in discussione certi paradigmi del

passato, ma che si apre a nuove ipotesi di trattamento, attraverso l'uso di farmaci multi-target nonché di strategie basate sulle possibili sinergie tra i nuovi farmaci target mirati e tra questi ed il trattamento tradizionale con citochine.

Esisteva peraltro l'esigenza di fare ordine nelle conoscenze più recenti, contestualizzandole nel già cospicuo bagaglio di informazioni sulla storia naturale, a volte comunque imprevedibile, di questa neoplasia e sulle potenzialità dei diversi trattamenti locali e sistemici già disponibili, senza perdere di riferimento i diversi quadri sindromici ed i diversi scenari clinici.

Alleanza Contro il Cancro (ACC), proseguendo nell'iniziativa portata avanti per molti anni dal CNR relativamente alla formulazione e pubblicazione delle "Basi Scientifiche per la definizione di Linee Guida (BSLG) in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche", ha provveduto a raccogliere in forma sinottica, in questo volume dedicato al Carcinoma Renale, le principali evidenze scientifiche recentemente emerse, rapportandole alle conoscenze già disponibili, non solo per dare una prospettiva ai progressi ottenuti soprattutto in campo terapeutico, ma per tentare una sintesi nell'ambito di linee di indirizzo che tengono conto di quanto acquisito in tempi più e meno recenti.

L'opera che presentiamo è una rivisitazione aggiornata della letteratura più recente, frutto di una ricerca sistematica attraverso la consultazione delle banche dati più accreditate, che comunque raccoglie anche l'interpretazione degli esperti che sono stati coinvolti nell'estensione del testo e nella condivisione delle principali conclusioni. Si tratta di un'opera monografica, di un certo respiro, consultabile da parte degli specialisti che sono maggiormente impegnati nella gestione dei problemi clinici legati al carcinoma renale, ma facilmente consultabile da parte anche dei medici di medicina generale e degli altri operatori sanitari. La forma, pur rigorosa, ha un taglio sufficientemente divulgativo, da permettere la lettura, se non la consultazione, anche da parte degli utenti del sistema sanitario.

Lo scopo di questa, come del resto delle iniziative precedentemente sponsorizzate dal CNR, non è tanto produrre delle vere e proprie linee guida, indicando anche l'eventuale forza delle raccomandazioni, quanto di fornire sufficienti elementi conoscitivi per potere analizzare, talvolta anche in chiave critica, le attuali evidenze scientifiche e di costruire su di essi percorsi diagnostico terapeutici, che non solo non

hanno la pretesa di essere “universabilizzabili” come le linee guida, ma che comunque richiedono di essere adattati alle singole situazioni di malattia da parte dei medici, specialisti e non, coinvolti a vario titolo in queste specifiche problematiche. L’impiego di algoritmi consente di raccogliere in maniera sinottica le indicazioni che emergono dalle più recenti pubblicazioni fornendo ai medici e agli operatori sanitari un utile strumento per confrontare, sul piano operativo, le conclusioni derivate dalla lettura dei diversi capitoli con la propria esperienza e dimestichezza con gli argomenti trattati. La lettura dell’opera consente inoltre di individuare le aree del sapere che sono ancora in divenire e quelle dove é auspicabile vengano implementati, al più presto, nuovi studi e nuove ricerche. In questo contesto, la lettura può essere utile anche ai ricercatori di base, che potranno trovare spunti di riflessione, suggerimenti e supporto per il loro lavoro.

I Coordinatori



Prof. Francesco Boccardo



Prof.ssa Rosella Silvestrini

Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico per il **Carcinoma Renale**

<i>Coordinatori</i>	Francesco	BOCCARDO , Genova
	Rosella	SILVESTRINI , Milano
<i>Gruppo di Studio</i>	Michele	BATTAGLIA , Bari
	Francesco	BOCCARDO , Genova
	Enrico	BOLLITO , Torino
	Sergio	BRACARDA , Perugia
	Marco	CARINI , Firenze
	Giorgio	CARMIGNANI , Genova
	Giario	CONTI , Como
	Renzo	CORVO' , Genova
	Vincenzo	FICARRA , Padova
	Gemma	GATTA , Milano
	Giuseppe	MARTORANA , Bologna
	Francesco	MONTORSI , Milano
	Rodolfo	PASSALACQUA , Cremona
	Pietro	PAVLICA , Bologna
	Camillo	PORTA , Pavia
	Paolo	PUPPO , Genova
	Roberto	SALVIONI , Milano

Hanno inoltre partecipato ai lavori del Gruppo di Studio:

Libero **Barozzi**, Matteo **Brunelli**, Sebastiano **Buti**, Caterina **Caminiti**,
Andrea **Cestari**, Alessandro **Franceschelli**, Giorgio **Guazzoni**,
Guido **Martignoni**, Francesco **Oneto**, Francesco **Ricci**,
Patrizio **Rigatti**, Luisella **Righi**, Matteo **Riva**, Mattia **Sangalli**,
Francesco **Sanguedolce**, Emanuele **Scapatucci**, Riccardo **Schiavina**,
Silvia **Stagni**, Laura **Tomasello**, Massimo **Valentino**

<i>Gruppo di Consenso</i>	Walter	ARTIBANI , (GUONE)
	Alfredo	BLANDINO , (SIRM)
	Michele	GALLUCCI , (SICO)
	Loreto	GESUALDO , (SIN)
	Ornella	GOTTARDI , (SICancerologia)
	Enrico	MINI , (SIChemioterapia)
	Vincenzo	MIRONE , (SIU)
	Giovanni	MUTO , (AURO)
	Mattia F.	OSTI , (AIRO)
	Maria R.	RASPOLLINI , (SIAPEC)
	Gigliola	SICA , (SIUrO)
	Fabrizio	STRACCI , (AIE)
	Guido	VIRGILI , (SIEUN)

Si ringraziano inoltre le dott.sse Paola **Persici** e Francesca **Mazzetti** e la sig.ra Luciana **Rainaldi** della segreteria scientifica per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Questo testo è accessibile nel sito **www.alleanzacontroilcancro.it**, sezione "Formazione".

INDICE

1.0	Epidemiologia ed eziologia	11
2.0	Classificazione anatomico-patologica e citogenetica	23
3.0	Fattori prognostici	42
4.0	Quadro clinico ed effetti remoti	59
5.0	Diagnostica per immagini	69
5.1	Metodiche	69
5.2	Diagnosi	71
5.3	Stadiazione	76
5.4	Sorveglianza o follow-up dopo terapia	82
6.0	Terapia della malattia localizzata	91
6.1	Nefrectomia radicale	91
6.2	Linfoadenectomia retroperitoneale	108
6.3	Chirurgia laparoscopica renale	124
6.4	Nefrectomia parziale	139
6.5	Trattamenti mini-invasivi	160
6.6	Terapia adiuvante	178
7.0	Terapia della malattia metastatica	191
7.1	Ruolo della nefrectomia e chirurgia delle metastasi	191
7.2	Ruolo della radioterapia	196
7.3	Ormonoterapia e chemioterapia	206
7.4	Immunoterapia	218
7.5	Terapia con farmaci bersaglio-mirati	238
8.0	Sorveglianza dopo chirurgia	250

9.0	Algoritmi diagnostico-terapeutici	262
9.1	Diagnosi e stadiazione	262
9.2	Terapia della malattia localizzata (T1-2, N0, M0)	264
9.3	Terapia della malattia localmente avanzata (T3-4, N0-2, M0)	265
9.4	Malattia metastatica	266

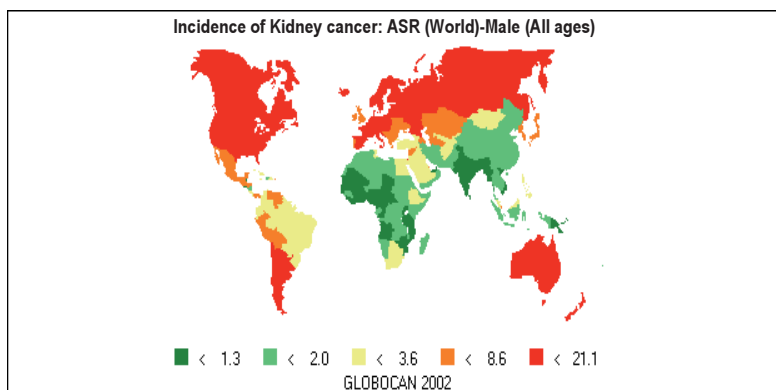
1.0 EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

Incidenza e mortalità

In questi paragrafi dedicati all'epidemiologia descrittiva (incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza) del carcinoma renale si includono anche i tumori della pelvi renale, dell'uretere e dell'uretra. Infatti, secondo la classificazione utilizzata dalla maggior parte dei registri tumori, la nona revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-9), i tumori del parenchima renale sono individuati dalla quarta cifra del codice ICD-9 189.0. Questo dettaglio, purtroppo, non viene reso disponibile dalla maggior parte delle pubblicazioni di epidemiologia descrittiva.

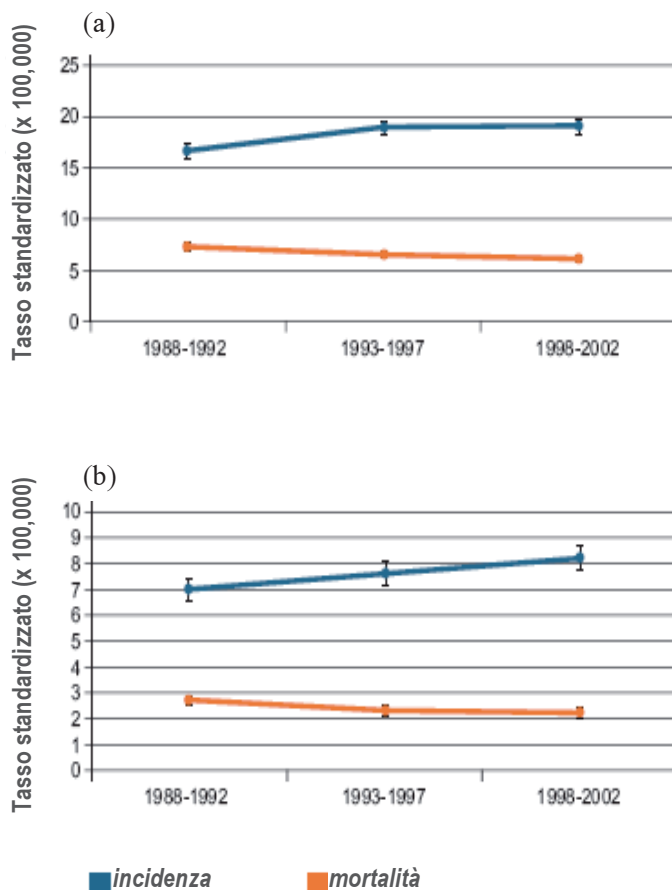
Il carcinoma renale è un tumore frequente nei paesi occidentali (Figura 1). Il tasso annuale di incidenza nella popolazione mondiale maschile varia tra 1 e 21 per 100.000 e in quella femminile tra 1 e 10. Nelle diverse aree europee, il tasso annuale standardizzato varia tra 18/100.000 (Ovest Europa, uomini) e 7/100.000 (Sud Europa, donne). Ogni anno, vengono diagnosticati in Europa circa 86.000 nuovi casi (1) e in Italia 8.200 (5.600 uomini e 2.600 donne). Questi tumori rappresentano il 3% di tutte le neoplasie nella popolazione italiana (1).

Figura 1 Tasso standardizzato di incidenza per carcinoma renale nella popolazione mondiale maschile (1)



Nel corso degli ultimi decenni, si è osservato un aumento nei paesi a più alta incidenza. In Italia, per esempio l'incidenza è in crescita, mentre la mortalità è in riduzione (Figura 2) (3,7). Il *trend* sfavorevole di incidenza è probabilmente dovuto alla diffusione di tecniche di *imaging*, che tuttavia hanno consentito maggior sensibilità diagnostica ed un'anticipazione della diagnosi, con effetto positivo sulle possibilità terapeutiche.

Figura 2 Andamento dell'incidenza per carcinoma renale in Italia, negli uomini (a) e nelle donne (b) (7)



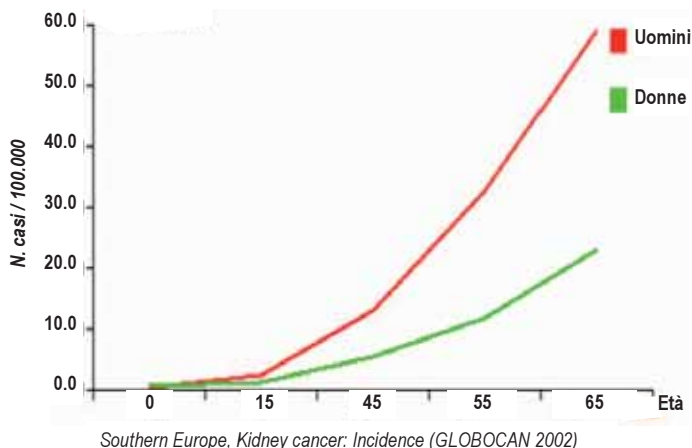
Anche negli Stati Uniti, l'incidenza è aumentata negli ultimi decenni. L'incremento è significativo per le lesioni localizzate e si osserva solo un leggero aumento per i tumori diagnosticati in stadio localmente avanzato o con metastasi a distanza (4). Si possono avanzare due ipotesi: a) un aumento dell'incidenza dei tumori localizzati, per l'aumentata capacità di diagnosi grazie alle metodiche più sensibili e al loro impiego su più vasta scala, b) un aumento per la maggior parte di lesioni localizzate, e cioè di tumori meno aggressivi.

Diversi studi autoptici hanno suggerito che il fenomeno sia anche reale. Il più recente studio condotto su circa 6.000 autopsie ha permesso di rilevare come numero di masse renali (benigne e maligne) e dimensioni delle lesioni neoplastiche si siano ridotti nei due periodi di studio 1955-1960 e 1991-2000, probabilmente per l'aumentata capacità diagnostica, prima della morte. Tuttavia, il tasso di lesioni occulte maligne, rilevate alla sola autopsia, non si modificava significativamente nel periodo, nonostante la migliorata abilità diagnostica, suggerendo un reale aumento dell'incidenza (5).

Non va sottovalutato il reperto di carcinomi renali, che molto spesso è fortuito in occasione di valutazioni di biopsie renali, nel caso per esempio di trapianti d'organo (2).

L'incidenza del carcinoma renale aumenta con l'età (Figura 3). Circa il 60% dei carcinomi si osserva oltre i 65 anni ed il rischio di ammalarsi di cancro renale è circa il doppio nei maschi rispetto alle femmine (1).

Figura 3 Incidenza per età e per sesso (1)



In Europa, la sopravvivenza per carcinoma renale è pari al 74% ad 1 anno, 64% a 3 anni e 59% a 5 anni (6). La sopravvivenza è migliore nei pazienti giovani, di età compresa tra 15-45 anni ed è particolarmente bassa in quelli di età > 75: a 5 anni, è rispettivamente pari al 75% e 28%. Vi è una discreta variabilità nelle diverse popolazioni europee: infatti, la sopravvivenza a 5 anni è < 50% in Danimarca, Gran Bretagna e Norvegia ed è > 60% in Austria, Germania, Francia, Portogallo e Italia. Di nuovo, le differenze potrebbero essere dovute alla diffusione delle più sofisticate tecniche diagnostiche e quindi, ad un più efficace risultato terapeutico. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti italiani è aumentata del 4.2%, tra la fine degli anni '80 ed i primi anni 2000 (7) ed è particolarmente influenzata dallo stadio alla diagnosi. La probabilità cumulativa a 5 anni è solo del 12% per i pazienti con metastasi a distanza, mentre è dell'80% nei casi con tumore localizzato all'organo (8).

Tuttavia, non va trascurato che al miglioramento prognostico osservato potrebbe contribuire una quota, sempre più rilevante, di lesioni occulte, cioè di piccoli tumori che non si sarebbero mai manifestati in vita in assenza di una migliorata attività diagnostica. Quest'ultima comporta dunque un rischio, che sarebbe importante stimare e prevenire, di sovra diagnosi e di conseguente sovra trattamento.

Prevalenza

La prevalenza è l'indicatore più importante per la pianificazione sanitaria. E' una misura che include i casi in vita, che hanno avuto una diagnosi di carcinoma renale, cioè i pazienti con trattamento o con *follow-up* clinico in corso ed i casi che possono essere considerati guariti dalla malattia. Nella popolazione statunitense si stimavano al 2003 circa 230.000 casi di cancro renale, di cui poco più del 40% con età > 70 anni (9). In Europa, è disponibile solo la prevalenza a 5 anni, vale a dire il numero di casi in vita che hanno avuto la loro diagnosi 5 o meno anni prima della data indice. Dunque, al 2002 si stimavano circa 260.000 casi di pazienti con cancro renale, cioè soggetti che molto probabilmente erano più bisognosi di un intervento sanitario, perché con un trattamento o *follow-up* clinico ancora in corso (1).

Fattori eziologici

Tabacco

Il fumo di tabacco raddoppia il rischio di insorgenza di un carcinoma del parenchima renale. Un terzo dei casi di carcinoma renale sarebbe attribuibile al consumo di tabacco (10). Il rischio è tre volte più elevato per i tumori della pelvi renale. Studi sia longitudinali che casi-controllo hanno riportato una relazione dose-effetto negli uomini (11). Un consumo di 20-40 pacchetti di sigarette l'anno (PA) conferirebbe un rischio compreso tra 1.3 e 1.6, per consumi superiori a 40 PA il rischio aumenterebbe sino 9.3. Si osserverebbe inoltre una riduzione del rischio negli ex-fumatori da più di 15 anni sino al 25%, rispetto ai fumatori (10).

Sovrappeso e dieta

L'obesità è tra i fattori di rischio più importanti per il carcinoma renale (12). L'aumento della prevalenza dell'obesità nella popolazione occidentale potrebbe in parte spiegare l'aumento dell'incidenza del carcinoma renale. Si è stimato che la proporzione di casi attribuibile al sovrappeso ed all'obesità sia più del 30% in Europa e più del 40% negli Stati Uniti (13,14). Una meta-analisi di studi longitudinali (Figura 4) ha riportato una relazione dose-effetto: il rischio aumenterebbe del 31% ogni 5 kg/m² di indice di massa corporea. Il grasso corporeo influenza direttamente alcuni ormoni circolanti, come insulina, IGF (*insulin-like growth factor*) ed estrogeni, creando un ambiente che favorisce la carcinogenesi e che limita l'apoptosi. Il grasso corporeo stimola anche la risposta infiammatoria, che a sua volta è coinvolta sia nella fase di iniziazione sia in quella di progressione di molti tumori. Inoltre, gli studi di laboratorio confermano il ruolo dell'insulina e della leptina, l'ormone che influenza il senso di sazietà, nel carcinoma renale.

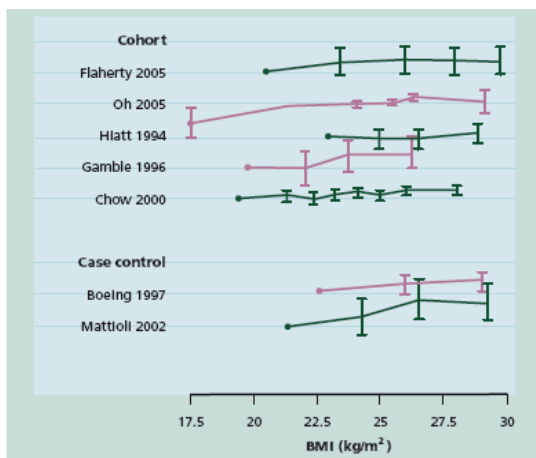
In merito alla relazione tra dieta e carcinoma renale, il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF) www.dietandcancerreport.org, nel suo ultimo rapporto su alimentazione e tumori, riporta il parere autorevole del gruppo di esperti che ha revisionato ben 187 pubblicazioni scientifiche sull'argomento. L'arsenico contenuto nell'acqua potabile può essere causa di carcinoma renale. Poco più di una decina di studi epidemiologici, tra cui 3 studi di coorte e 9 ecologici, riportano un aumento del rischio per i livelli più alti di assunzione rispetto ai più bassi. Secondo gli studi di coorte, il rischio relativo variava tra 1.1 e 2.8. L'arsenico è un cancerogeno per l'uomo

e causa anomalie cromosomiche. Contenuto nell'acqua potabile, viene assorbito dal tratto gastrointestinale sia in forma organica sia in forma metilata e viene eliminato attraverso le urine. Inoltre, il suo metabolita sarebbe responsabile di stress ossidativi. L'arsenico può modificare l'escrezione di porfirine nell'animale e nell'uomo.

Per bevande alcoliche, caffè, cereali, verdura, frutta, carne rossa, latticini, vitamine A, C, E, retinolo e betacarotene, le evidenze per un rischio od una protezione nei confronti del carcinoma renale sono insufficienti.

Il gruppo di esperti del rapporto WCRF raccomanda quindi di mantenere un corretto apporto calorico per tutta la vita. Per conoscere se il proprio peso è in un intervallo accettabile è utile calcolare l'Indice di Massa Corporea (IMC), che è ricavato dal peso in Kg diviso per l'altezza in metri elevata al quadrato. L'intervallo raccomandabile dovrebbe rimanere fra 21 e 23.

Figura 4 Indice di massa corporea e carcinoma renale: relazione dose-effetto da studi di coorte e caso-controllo



Fonte: WCRF report 2007

Esposizioni professionali

Anche se il carcinoma renale non può essere considerato una malattia professionale, diversi studi hanno approfondito la relazione tra esposizioni professionali e la sua insorgenza. La Tabella 1 riporta i risultati della revisione della letteratura occupazionale tratta dal

progetto OCCAM (*OCcupational Cancer Monitoring*)

<http://www.occam.it/mmg/index.php>.

In tabella, sono indicati i settori produttivi a rischio, l'autore e l'entità del rischio.

Tabella 1 Settori di attività economica per i quali esiste evidenza nella letteratura scientifica di rischio professionale per carcinoma renale

<i>Settore</i>	<i>Riferimenti bibliografici</i>
Agricoltura	Faustini 1993 SMR 2.12
Carta	Band 1997 SMR 169(M) Band 1997 SMR 192(M) (sulfate mill)
Chimica	Pesch 2000 OR 3.1(M)
Cokerie	Mandel 1995 RR 1.7 (blast-furnace or coke-oven industry)
Commercio	Aupérin 1994 OR 2.1 (sales workers)
Costruzioni elettriche	Pesch 2000 OR 3.2(M)/2.7(F)
Costruzioni meccaniche	Schlehofer 1995 RR 2.66 (metal processing industries)
Cuoio e calzature	Bulbulyan 1998 SMR 180 (chloroprene) Seniori Costantini 1989 SMR 323
Edilizia	Guo 2004 SIR 1.65 (road building machine operators) (engine exhausts exp.)
Gomma	Pesch 2000 OR 4.3(M)/4.0(F)
Lavaggio a secco	Mandel 1995 RR 1.4 (dry-cleaning solvents exposure) McCredie 1993 (M+F) RR 2.49 (renal cell cancer) Pesch 2000 OR 1.9(F)
Pesca	Rafnsson V 1994 SMR 1.21
Petrolio	Gun RT 2006 SIR 2.05 (tanker drivers) Lynge 1997 SIR 1.3 (gasoline) Mandel 1995 RR 1.6 (gasoline) RR 1.6 (other petroleum products exposure) Shallenberger 1992 SMR 190
Siderurgia e metallurgia	Andjelkovich 1990 RR 1.1 Andjelkovich 1992 RR 1.1 Andjelkovich 1994 RR 1.1 Decoufle 1979b RR 1.66(wM) Mandel 1995 OR 1.7 (M) (blast-furnace or coke-oven industry) OR 1.6 (M) (iron & steel industry) Mandel 1995 RR 1.6 (iron & steel industry) Schlehofer 1995 RR 1.27 (iron & steel producing) Sorahan 1994 RR 1.34(M) (steel foundries)
Stampe	Pesch 2000 OR 3.5(M)/2.1(F) Sinks 1992a SMR 370

segue

Tessile	Aupérin 1994 OR 6.2 (textile workers & tailors)
Trasporti	Guo 2004 SIR 1.39 (taxi drivers) (engine exhausts exp.)
	Mellemsgaard 1994 OR 3.1 (truck drivers)
Trasporti marittimi	Saarni H 2002 OR 2.15(deck officers)
Trattamento metalli	Pesch 2000 OR 1.4(M)/2.5(F) (cadmium)
	Pesch 2000 OR 1.5(M)/2.6(F) (lead)
Verniciatori	Delahunt 1995 (M+F) RR 1.79
Vetro	Delahunt 1995 (M+F) RR 2.59

SIR: rapporto standardizzato di incidenza; SMR: rapporto standardizzato di mortalità; OR: odd ratio; RR: rischio relativo.

Farmaci

Antinfiammatori come paracetamolo, aspirina e fenacetina sono stati oggetto di diversi lavori scientifici. I forti consumatori di farmaci contenenti fenacetina sono risultati a rischio di contrarre un cancro della pelvi renale, mentre la relazione con l'adenocarcinoma del parenchima renale è meno consistente (15). Gli studi positivi hanno riportato valori di rischio variabili tra 2 e 3 e per forti consumatori, ossia per assunzioni cumulative di 1.1 kg, quasi 6 (15).

Per gli antinfiammatori non a base di fenacetina (aspirina, acetaminofene, altri non steroidei), le evidenze sono meno chiare. Lo studio americano (16), che rileva un effetto per questi ultimi, riporta complessivamente un rischio significativo di 1.6, con una relazione dose-effetto. I forti consumatori sarebbero 2 volte e mezzo più a rischio di quelli occasionali o dei non consumatori. Nessun rischio viene riferito per gli assuntori di aspirina a scopo preventivo cardiovascolare (16).

La somministrazione regolare di diuretici (idroclorotiazide e furosemide) causa insorgenza di cancro renale nel ratto. Per l'uomo, tuttavia, è difficile distinguere tra l'effetto degli antipertensivi e quello dell'ipertensione arteriosa. Il grande studio longitudinale condotto su circa 350.000 danesi ha permesso di indagare diverse classi di antipertensivi (17). Lo studio riporta un rischio di 1.6, che si riduce e diventa non significativo quando la terapia viene assunta da più di 5 anni oppure in un elevato numero di prescrizioni, suggerendo così la probabilità che il rischio sia dovuto più all'ipertensione che ai diversi farmaci.

Radiazioni ionizzanti

L'impiego delle radiazioni ionizzanti per uso terapeutico rappresenta un rischio soprattutto per l'insorgenza di tumori della pelvi renale.

L'eccesso di rischio è stato rilevato in seguito a trattamento per il carcinoma della cervice uterina (18) e per pazienti trattati con ²²⁴Radio per tubercolosi ossea e spondilite anchilosante (19).

Fattori ormonali e riproduttivi

Esiste una debole evidenza che fattori ormonali siano associati al carcinoma renale. Un effetto protettivo è stato descritto in seguito ad assunzione di anticoncezionali orali. Tre studi riportano un effetto significativo, variabile tra 0.4 e 0.7 (11). In uno di essi, l'effetto veniva dimostrato solo in non fumatrici e dopo 10 o più anni di assunzione. Tre studi hanno invece descritto una relazione tra isterectomia ed ovariectomia: il rischio variava tra 2.3 e 1.7 (11).

Patologie pregresse

L'ipertensione arteriosa può essere considerata un marcatore di rischio più che un fattore di rischio per il carcinoma renale. Infatti, il tumore, nella sua fase preclinica, può essere causa di ipertensione arteriosa. Inoltre, è difficile separare l'effetto dell'ipertensione arteriosa da quello del trattamento antipertensivo. La maggior parte degli studi, tuttavia, ha riportato un aumento del rischio anche dopo aver escluso gli anni (da 5 a 10) che precedevano la diagnosi di carcinoma renale, cioè quando un tumore in fase preclinica o asintomatica avrebbe potuto causare un aumento della pressione arteriosa. Si ipotizza che la malattia ipertensiva possa causare direttamente un danno renale o cambiamenti funzionali e metabolici, che aumenterebbero la suscettibilità ai cancerogeni (20).

Pazienti in dialisi da lungo tempo sono a maggior rischio di carcinoma renale. Più lungo è il periodo di dialisi, maggiore è il rischio di contrarre il cancro. La degenerazione cistica causata dalla dialisi predispone al cancro. Analogamente, alcuni studi hanno mostrato un sostanziale incremento del rischio di malattia renale cistica acquisita e cancro renale, in seguito a trapianto renale (22).

Familiarità

Esiste una predisposizione familiare e genetica allo sviluppo del carcinoma renale. Una storia familiare di cancro renale è associata ad un rischio 4 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale (9,23). I tumori renali ereditari non sono più del 2%. Le sindromi di von Hippel Lindau e di Birth-Hodg-Dube ed il

carcinoma papillare renale ereditario riconoscono una predisposizione genetica. Questi tumori tendono a insorgere in giovane età (24).

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide *IARC Cancer Base No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon 2004*
2. Raspollini MR, Messerini L, Taddei GL. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *New Engl J Med* 2006; 354:2071-2072
3. AIRT Working Group. Italian cancer figure - Report 2006 - Incidence, mortality and estimates. *Epidemiologia e prevenzione* 2006; 30(1) *Supplemento 2*
4. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol* 2002; 167(1):57-60
5. Mindrup SR, Pierre JS, Dahmouch L, Konety BR. The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. *BJU Int* 2005; 95(1):31-3
6. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M, EURO CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007 Sep; 8(9):773-83
7. AIRT Working Group. Italian cancer figure - Report 2007 - Survival. *Epidemiologia e prevenzione anno 2007; 31(1) Supplemento*
8. Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Söderman B, Teppo L. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncologica* 1999; 38 *Supplemento 12*:1-103
9. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12(1):20-37

10. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002; 252(3):206-24
11. Dhote R et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 2004; 31:237-247
12. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and prevention of cancer: a global perspective. *American Institute of Cancer Research, Washington, 2007*
13. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85(7):984-90
14. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8):579-91
15. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 6(6 Pt 1):2353-8
16. Gago-Dominguez M, Yuan J-M, Castela J E, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma *Br J Cancer* 1999; 81(3):542-8
17. Fryzek Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *British J Cancer* 2005; 92:1302-1306
18. Boice JD et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116(1):3-55
19. Spiess H et al. Radium 224 in humans, in Taylor DM, et al (eds): Risks from radium and Thorotrast. *Biologic Effects of Ionizing Radiation (BEIR) Report* 1989; 21:7-12
20. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(2):115-23
21. Stewart JH, Bucciante G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, Disney AP, Wolfe RA, Boyle P, Maisonneuve P. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1):197-207
22. Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, Lechevallier E. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005; 103(2):251-7

23. Schlehofer B et al. International renal-cell cancer study. VI. The role of medical and family history. *J Int J Cancer* 1996; 66(6):723-6
24. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2477-90

2.0 CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA E CITOGENETICA

Le neoplasie del rene sono classificate secondo il sistema redatto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2004. Esso rappresenta l'evoluzione di quello formulato a Heidelberg e Rochester nel 1997. La classificazione OMS 2004 definisce numerosi sottotipi di neoplasie, che presentano aspetti istopatologici, alterazioni genetiche e comportamenti clinici distinti. Essa è pertanto assai importante per l'inquadramento clinico e terapeutico, in particolare alla luce dei nuovi approcci chirurgici e delle nuove terapie proposti per la cura delle neoplasie renali. In questa classificazione sono inclusi sia tumori benigni sia tumori maligni ed una categoria indicata come "carcinoma a cellule renali inclassificabile", a cui dovrebbero essere assegnate quelle neoplasie che non rientrano in nessuna delle categorie ben stabilite.

Istopatologia: classificazione delle neoplasie del rene secondo WHO 2004

Neoplasie a cellule renali

Carcinoma a cellule renali a cellule chiare
Carcinoma a cellule renali a cellule chiare multiloculare
Carcinoma a cellule renali papillare
Carcinoma a cellule renali cromofobo
Carcinoma dei dotti collettori del Bellini
Carcinoma a cellule renali midollare
Carcinoma con traslocazione Xp11
Carcinoma associato a neuroblastoma
Carcinoma mucinoso a cellule tubulari e fusate
Carcinoma a cellule renali inclassificabile
Adenoma papillare
Oncocitoma

Neoplasie metanefriche

Adenoma metanefrico
Adenofibroma metanefrico
Tumore stromale metanefrico

Neoplasie nefroblastiche

Residui nefrogenici

Nfroblastoma

Nfroblastoma cistico

Neoplasie mesenchimali

Sarcoma a cellule chiare

Tumore rabdoide

Nfroma mesoblastico congenito

Tumore renale ossificante dell'infanzia

Leiomioma

Angiosarcoma

Rabdomiosarcoma

Istiocitoma fibroso maligno

Emangiopericitoma

Osteosarcoma

Angiomiolipoma

Angiomiolipoma epitelioido

Leiomioma

Emangioma

Linfangioma

Tumore a cellule juxtaglomerulari

Tumore a cellule interstiziali della midollare

Schwannoma

Tumore fibroso solitario

Neoplasie miste mesenchimali ed epiteliali

Nfroma cistico

Tumore misto epiteliale e stromale

Sarcoma sinoviale

Neoplasie neuroendocrine

Carcinoide

Carcinoma neuroendocrino

Altro

Neoplasie ematopoietiche e linfoidi

Linfoma

Altro

Neoplasie a cellule germinali

Neoplasie metastatiche

Istopatologia

Carcinoma a cellule renali a cellule chiare

Il carcinoma a cellule renali a cellule chiare rappresenta circa il 75% dei tumori renali ed è quindi la neoplasia più frequente. La neoplasia si presenta macroscopicamente di colorito giallastro, talora con aree emorragiche, necrotiche o parzialmente cistiche. La lesione può essere sporadica od emergere all'interno di sindromi genetiche quali la sindrome di Von Hippel-Lindau, dove si possono trovare lesioni multiple renali.

Microscopicamente, la cellula renale neoplastica si aggrega in modo solido e ghiandolare, con *pattern* microacinare che mette in evidenza il *network* finemente vascolare. La cellularità chiara deriva da un artefatto, causato dalla routinaria procedura istologica che, rimuovendo il glicogeno ed i lipidi all'interno dei citoplasmici li fa apparire otticamente vuoti al microscopio ottico dopo colorazione con ematossilina ed eosina. Le cellule possono talora, presentare citoplasma granulare e questo può causare difficoltà diagnostiche, ma forma e dimensioni cellulari sono d'aiuto come pure possono esserlo indagini immunoistochimiche o di biologia molecolare. La trasformazione sarcomatoide avviene nel 5% circa di tale neoplasia (1) ed è evento più frequente nei tumori a cellule chiare, ma non esclusivo di questo istotipo. Un cenno particolare meritano le forme a presentazione cistica, tra le quali ve ne sono alcune assai poco aggressive (2) per le quali potranno esser considerate in futuro opzioni di chirurgia così detta *nephron-sparing* come avviene già ora per lesioni di piccole dimensioni sia a cellule chiare sia di altro istotipo.

Il *grading* nucleare viene eseguito più comunemente seguendo la classificazione di Furhman (Tabella 1), stratificando la morfologia nucleare e la presenza di nucleoli da G1 (nucleo linfocita-simile) a G4 (voluminoso, atipico, polimorfo e con nucleoli evidenti).

Tabella 1 Gradazione secondo Fuhrman, 1982 (3,4)

Grado 1:	cellule tumorali con nucleo piccolo (ca 10 μ), uniforme e rotondo privo di nucleoli.
Grado 2:	cellule tumorali con nucleo più voluminoso (ca 15 μ) ed irregolare nel contorno e nucleoli evidenti ad ingrandimento 400x.
Grado 3:	cellule tumorali con nuclei ancora più grandi (ca 20 μ) con evidente irregolarità dei contorni e nucleoli prominenti anche a piccolo ingrandimento (100x).
Grado 4:	cellule tumorali con nucleo bizzarro, multilobulato e deposizioni grossolane di cromatina.

Carcinoma a cellule renali di tipo papillare

Il carcinoma a cellule renali di tipo papillare rappresenta circa il 10-15% delle neoplasie del rene. Può presentarsi sia in forma sporadica che multipla. Macroscopicamente si può presentare in forma solida od avere una degenerazione necrotica centrale simil-cistica. Microscopicamente la caratteristica principale è l'aggregazione papillare con assi fibrovascolari con macrofagi e/o con necrosi colesterinica (1). Nel 1997, Delahunt ed Eble (3) hanno descritto due sottotipi di carcinoma papillare, il tipo 1 in cui la papilla presenta un epitelio monostratificato, a citoplasma basofilo e con nuclei privi di nucleoli evidenti ed il tipo 2, che è invece costituito da papille rivestite da epitelio pseudo-stratificato, a citoplasma più eosinofilo e con grado nucleare più elevato (4,6).

Carcinoma a cellule renali di tipo cromofobo

Il carcinoma a cellule renali di tipo cromofobo (5) rappresenta circa il 5% delle neoplasie del rene. Macroscopicamente, si presenta di colorito brunastro o marrone. Microscopicamente, è caratterizzato da grandi cellule poligonali con citoplasma chiaro con fine reticolatura e con membrane cellulari prominenti. Nella varietà classica (7), queste cellule sono comunemente associate a cellule più piccole con citoplasma granulare eosinofilo. La variante eosinofila (8) del carcinoma cromofobo è interamente composta da cellule intensamente eosinofile con membrana cellulare prominente. Si possono riscontrare binucleazioni e calcificazioni pulvirulente. Le cellule hanno nuclei

irregolari, talvolta sono binucleate. Possibile la trasformazione sarcomatosa (5%).

Alla microscopia elettronica, il citoplasma delle cellule neoplastiche appare ripieno di microvescicole e mitocondri con creste lamellari (1).

Carcinoma dei dotti collettori (Bellini)

Il carcinoma dei dotti collettori rappresenta meno dell'1% delle neoplasie del rene (1,64). Macroscopicamente, si può presentare come una massa mal definita, che coinvolge topograficamente il seno renale ed il grasso peri-renale ed è di colorito biancastro. Microscopicamente, sono presenti dotti irregolari e strutture papilliformi immerse in un *background* di stroma desmoplastico con ampia infiltrazione di elementi linfoidi e granulocitari. Sono frequenti le metastasi al momento della presentazione.

Carcinoma a cellule renali con traslocazione Xp11

Il carcinoma a cellule renali con traslocazione Xp11 si presenta con le caratteristiche macroscopiche di un carcinoma a cellule renali a cellule chiare in giovani adulti. Si presenta con aree ad aggregazione di tipo solido, alternantesi ad altre ad architettura papillare, con cellularità a citoplasma chiaro e con calcificazioni sparse. Tali cellule esprimono il fattore di trascrizione TFE3 (13).

E' stato recentemente descritto un gruppo di tumori caratterizzato dalla traslocazione t (6,11). Essi sono costituiti da tubuli e nidi di cellule epiteliali neoplastiche di forma poligonale, con citoplasma variabile da chiaro a granuloso e con nucleo rotondeggiante con nucleoli evidenti, frammiste alle quali ve ne sono di più piccole aggregantesi attorno a materiale ialino simil-membrana basale. Anche tali cellule esprimono il fattore di trascrizione TFEB (15).

TFE3 e TFEB fanno parte della famiglia di fattori di trascrizione Mi/TFE3 coinvolti nella regolazione della crescita e della differenziazione.

Carcinoma a cellule renali dopo neuroblastoma

E' un carcinoma che insorge in pazienti precedentemente affetti da neuroblastoma. E' costituito da cellule voluminose, a citoplasma oncocitico e ad aggregazione solida e papillare (16,17).

Carcinoma a cellule fusate, mucinoso, tubulare

Le donne sono più affette dei maschi. Macroscopicamente, presenta aspetto solido e colorito pallido giallastro e/o grigiastro con focali aree di necrosi ed emorragia. E' costituito da una commistione di cellule epiteliali ad aggregazione tubulare, spesso allungata e da cellule fusate all'interno di un *background* di materiale mixoide mucinoso, in parte basofilo. Le cellule presentano taglia modesta e non mostrano atipia cito-cariologica (17,18).

Carcinoma a cellule renali papillare a cellule chiare

Tali lesioni sono state inizialmente descritte in reni in fase terminale (19,20), ma di recente sono state identificate anche in reni non in fase terminale (20). Macroscopicamente si presentano solide. Microscopicamente evidenziano aggregazione solido-trabecolare, in parte cistica. Sono presenti strutture tubulari e papillari delimitate da epitelio a cellularità chiara, con nucleo linfocita-simile polarizzato verso il polo luminale della cellula.

Carcinoma associato a reni con malattia cistica acquisita

Tali lesioni neoplastiche sono diversificate sul piano morfologico e molecolare dalle forme più usuali quali i carcinomi a cellule renali a cellule chiare, papillari o cromofobi che possono peraltro insorgere in tale contesto clinico (19).

Carcinoma renale inclassificabile

E' una categoria diagnostica alla quale si dovrebbero assegnare i carcinomi renali quando questi non si adattano a nessuna delle altre categorie (1,64).

Adenoma papillare

E' tumore con architettura papillare o tubulare di grado nucleare basso e diametro ≤ 5 mm (64).

Oncocitoma del rene

Neoplasia epiteliale benigna del rene, che rappresenta circa il 5% delle neoplasie a cellule renali. Macroscopicamente, presenta aspetto solido, colore brunoastro e talora, tralci fibrotici con una cicatrice centrale stellata. Microscopicamente, gli elementi epiteliali assumono aspetto ossifilo, con nucleo regolare e nucleolo evidente ed una fine

trabecolatura vascolare. Possono essere presenti minute calcificazioni. Nuclei bizzarri possono essere talora focalmente presenti (1,9).

Adenoma metanefrico

L'adenoma metanefrico è la neoplasia più frequente nel gruppo delle neoplasie che derivano dal blastema metanefrico. Il 10% dei pazienti affetti da tale neoplasia si presenta con policitemia vera.

E' una neoplasia benigna ben circoscritta, di consistenza lievemente sostenuta, colorito biancastro. Non è presente pseudocapsula.

E' costituita da aggregati di elementi a fisionomia tubulare, papillari e glomeruloidi e da cellule prive di atipie citologiche significative che si sovrappongono. Si possono riscontrare calcificazioni (1).

Angiomiolipoma

L'angiomiolipoma è la neoplasia mesenchimale più frequente del rene. Microscopicamente, si presenta come un nodulo ben circoscritto solido e con colorito variabile giallo-brunastro. Può riscontrarsi sia in forma sporadica (12) che nella sindrome della Sclerosi Tuberosa (11).

E' composto da una commistione di cellule a differenziazione adiposa e leiomuscolare, quest'ultima comprendente sia elementi a fisionomia fusata che epitelioidi. La cellula epitelioidi peri-vascolare (PEC) è considerata la cellula di origine (10). I classici angiomiolipoma sono benigni. Sono riportati in letteratura solo 3 casi di sarcoma (11) sviluppati in un angiomiolipoma sporadico.

Angiomiolipoma epitelioidi

E' una neoplasia costituita da una proliferazione di cellule epitelioidi con citoplasma granulare aggregantesi in aree solide frammiste spesso a fenomeni di tipo emorragico. Talvolta, questi rari casi sono stati inizialmente erroneamente diagnosticati come carcinomi di alto grado. Circa 1/3 dei pazienti con angiomiolipoma epitelioidi presentano metastasi (11) a distanza.

Altri tumori

Sono tutti piuttosto rari; essi vanno ricordati soprattutto per la necessità di porli in diagnosi differenziale con altre lesioni più frequenti.

Genetica

Gli studi di genetica dei tumori renali hanno portato ad una miglior comprensione dei meccanismi biologici responsabili del loro sviluppo e della loro progressione. Sono state identificate differenti alterazioni genetiche nei diversi sottotipi di neoplasie renali (22). Tali alterazioni, sono utili oggi nel formulare una corretta diagnosi e probabilmente in futuro, saranno necessarie a definire una più precisa prognosi ed a selezionare appropriatamente i pazienti per differenti opzioni terapeutiche.

I tumori renali si presentano usualmente come malattie sporadiche, ma possono insorgere anche in forma familiare; nel primo caso il rene presenta un tumore singolo, mentre nel secondo il rene o entrambi i reni sono coinvolti da neoplasie multiple spesso bilaterali.

Nel *carcinoma a cellule chiare renali*, l'alterazione altamente specifica è la delezione del cromosoma 3p, che è stata mappata in corrispondenza di tre distinte regioni cromosomiche, 3p14 (gene FHIT), 3p21.3 e 3p25 (gene VHL) (21-23). Queste alterazioni sono state riscontrate tanto nei tumori sporadici quanto in quelli familiari. La mutazione del gene VHL è stata identificata esclusivamente in questo tipo di tumore e non appare associata né al grado né allo stadio tumorale (24,25).

La malattia di von Hippel-Lindau è una malattia autosomica dominante e comprende angiomi retinici, emangioblastomi cerebellari, feocromocitomi, cistoadenomi sierosi pancreatici, oltre che i carcinomi a cellule renali chiare. In questa malattia un allele VHL malato viene ereditato, mentre l'altro va incontro a inattivazione. Alterazioni a carico del gene VHL appaiono essere responsabili di circa il 60% dei carcinomi a cellule renali chiare (26-30).

Il *carcinoma a cellule renali di tipo papillare* si caratterizza geneticamente per le trisomie, che riguardano i cromosomi 3q, 7, 8, 12, 16, 17, 20 e per la perdita del cromosoma Y(31). Queste alterazioni sono presenti tanto nelle forme solitarie che in quelle multifocali ed è stato dimostrato che avvengono precocemente nell'evoluzione della neoplasia. Sono state anche evidenziate differenze tra le alterazioni che coinvolgono il carcinoma papillare di tipo 1 e quello di tipo 2. Nel primo, si presentano con maggior frequenza alterazioni a carico del cromosoma 17q; nel secondo, quelle a carico del cromosoma 9p (32). Il proto-oncogene c-Met, localizzato sul cromosoma 7, codifica per il recettore dell'*Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor*, che controlla

la migrazione e l'invasività cellulare. Sono state trovate delle mutazioni tanto nella forma ereditaria del tumore quanto in carcinomi che si osservano sporadicamente. Infine, i pazienti affetti dalla sindrome ereditaria "leiomiomatosi e carcinoma renale", che si caratterizza per un aumentato rischio di insorgenza di leiomiomi sia cutanei che uterini e di carcinomi a cellule renali di tipo papillare di tipo 2 in forma solitaria, presentano caratteristicamente un'alterazione a livello del gene della fumarato-idratasi, trasmessa con meccanismo autosomico dominante (33).

Le alterazioni cromosomiche caratteristiche osservate nel ***carcinoma a cellule renali di tipo cromofobo*** sono le monosomie. Esse riguardano diversi cromosomi quali l'1, 2, 6, 10 e 17 (34). Raramente, si possono identificare polisomie attribuibili a fenomeni di disgiunzione mitotica durante l'anafase. Sia la variante classica sia quella eosinofila presentano le medesime monosomie, seppur in percentuale diversa. La sindrome di Birt-Hogg-Dubè è una genodermatosi, che si trasmette con modalità autosomica dominante e si caratterizza per la presenza di fibrofolliculomi sulla cute del capo e del collo, meno frequentemente di fibromi molli e tricodiscomi e di cisti polmonari, che causano pneumotorace e tumori renali multipli (35). Tra questi ultimi, il più comune è il cosiddetto "tumore ibrido", definito come una neoplasia che mostra aree di commistione tra il carcinoma cromofobo e l'oncocitoma. Anche gli altri istotipi tumorali possono insorgere in tale sindrome; in particolare il carcinoma a cellule renali di tipo cromofobo con una frequenza del 35%, il carcinoma a cellule renali chiare nel 9% dei casi, l'oncocitoma nel 5% e il carcinoma a cellule renali di tipo papillare nel 2%. Il gene responsabile di questa sindrome è stato localizzato sul cromosoma 17p11.2 e codifica per una proteina chiamata follicolina, il cui ruolo non è completamente chiarito, ma sembra essere quello di un oncosoppressore. Sebbene la progressione oncocitoma/carcinoma a cellule renali di tipo cromofobo sia stata suggerita sulla base dei dati ottenuti dallo studio dei tumori renali di pazienti con la sindrome di Birt-Hogg-Dubè, altre informazioni, ottenute dallo studio delle forme sporadiche di tali neoplasie nonché delle lesioni osservate nelle oncocitosi renali in pazienti senza tale sindrome, non sono in accordo con tale ipotesi (35-37).

Pochissimi studi genetici sono stati eseguiti sul ***carcinoma a cellule renali dei dotti collettori*** ed hanno evidenziato nel 60% dei casi, una perdita di eterozigosi in corrispondenza del cromosoma 1p32.1-32.2

nonché la presenza di monosomie a carico dei cromosomi 1, 6, 14, 15 e 22 (39,40).

L'***oncocitoma del rene*** da un punto di vista genetico, può essere distinto in tre diverse categorie; la più numerosa è quella composta da tumori privi di anomalie cromosomiche, la seconda è quella caratterizzata dalla perdita di uno dei bracci o dell'intero cromosoma 1, mentre la terza esprime anomalie della porzione 11q13, con traslocazione o duplicazione (34,41,42).

Non sono state riscontrate consistenti anomalie genetiche nell'***adenoma*** metanefrico (43). Comunque, è opportuno ricordare che né in tale forma né nel carcinoma a cellule fusate, mucinoso, tubulare che con frequenza entrano in diagnosi differenziale con il carcinoma a cellule renali di tipo papillare di tipo 1, sono state evidenziate le trisomie dei cromosomi 7 e 17 e la perdita del cromosoma Y, che tanto caratterizzano geneticamente quest'ultimo (44).

L'***angiomiolipoma*** è la neoplasia mesenchimale che si osserva più frequentemente nel rene e può entrare, in particolare nella sua variante epitelioides, in diagnosi differenziale con il carcinoma renale. Anche questa neoplasia può insorgere in forma sporadica e familiare nella sindrome della Sclerosi Tuberosa. Quest'ultima è caratterizzata da ritardo mentale, crisi epilettiche e lesioni tumorali e simil-tumorali quali angiomiolipomi, tumori a cellule giganti subependimali, angiofibromi cutanei, rabdomiomi cardiaci, linfangioleiomiomatosi e iperplasia micro nodulare multifocale dei pneumociti. Tale sindrome è dovuta alla perdita di uno dei due geni TSC1 e TSC2 localizzati rispettivamente sul cromosoma 9 (9q34) e 16 (16p13.3) (12,45-49).

I ***carcinomi renali con traslocazione Xp11*** presentano differenti tipi di traslocazione che coinvolgono questa regione cromosomiale; le più comuni sono: t(X;1) (p11.2; q21) e t(X;17) (p11.2; q25) (12,50,51).

Istopatologia: stadiazione delle neoplasie del rene

Avendo l'obiettivo di descrivere le basi scientifiche su cui fondare la costituzione di linee guida per le neoplasie renali dopo gli schemi classificativi e tassonomici, attenzione particolare deve essere posta alla stadiazione patologica dei tumori del rene, attività che risente molto dei metodi di esame e degli schemi di campionamento.

La stadiazione patologica attualmente viene eseguita secondo lo schema TNM/UICC 2002 (vedi cap. 3), ma questo schema presenta vari problemi e difficoltà, che si spera possano venire superati almeno

in parte con la prossima revisione. Si deve tener presente che alcuni dettagli possono essere valutati solo grazie all'esecuzione di un esame macroscopico accurato con campionamento idoneo e sufficiente per una valutazione non solo dell'istotipo e del grado, ma anche dei rapporti della lesione con le strutture extraparenchimali e perinefriche, (connettivo adiposo perirenale e del seno renale, surrene, vasi sanguiferi, via escrettrice, linfonodi). La mole di lavori riguardanti la stadiazione patologica dei tumori del rene rendono conto di quanto questo sia un argomento dibattuto ed in rapida evoluzione. Quindi, in questo capitolo saranno discussi solo gli aspetti che dovrebbero essere considerati per eseguire una buona valutazione dello stadio patologico. Poiché molti di essi sono ancora controversi, sarà molto utile descriverli nel *report* ed includerli in banche dati, così da poterne valutare il significato su ampie casistiche nel prossimo futuro.

Il connettivo perinefrico e del seno renale

L'infiltrazione di queste strutture determina l'assegnazione dello stadio pT3a (vedi cap. 3). Accanto a casi assolutamente semplici per l'estesa e chiara commistione di grasso e cellule neoplastiche, ve ne sono altri di difficile interpretazione a causa della tendenza di molti tumori a presentarsi esofitici rispetto al profilo renale, restando tuttavia separati dal grasso da una pseudo-capsula più o meno spessa. L'esecuzione da parte del patologo di prelievi multipli includenti il punto di passaggio tra neoplasia e parenchima conservato può servire ad individuare, nella parte normale, la capsula renale propria, così da seguirla per evidenziarne l'eventuale superamento nel tratto interessato da neoplasia. Anche, anzi soprattutto, in corrispondenza del seno renale il problema consiste in un campionamento adeguato, che solo recentemente viene routinariamente eseguito in tutti o quasi tutti i Centri. Si consideri comunque, che quella del seno (52-54) è la via che spesso consente l'estensione extrarenale della neoplasia, perché su questo versante manca la capsula propria del viscere.

Il surrene

La sua infiltrazione è assegnata dall'attuale TNM allo stadio pT3a. Questa assegnazione ha ricevuto molte critiche e studi diversi hanno fornito risultati contrastanti, sebbene appaia sempre più chiaro il fatto che l'infiltrazione surrenalica sia la peggiore condizione (54) tra quelle previste per lo stadio pT3 e che quindi, questa condizione meriterebbe almeno una voce di *staging* a sé stante, secondo alcuni

persino pT4a (55) (vedi cap. 6.1). In attesa che tali dubbi siano chiariti, è opportuno che venga descritta puntualmente l'infiltrazione surrenalica e che ne venga riportata non solo la presenza/assenza ma anche la modalità, ossia lo stato del connettivo interposto. Infatti, alcuni ritengono che, qualora non possa essere dimostrata un'infiltrazione diretta, sia lecito sospettare una metastasi.

La via escretrice

Il significato prognostico dell'infiltrazione della via urinaria è tuttora controverso, sicché si trovano in letteratura autori che affermano (56) ed altri che negano (57,58) tale significato, che peraltro sembra più rilevante in lesioni pT1 o pT2. In attesa di ulteriori dati di letteratura è opportuno, anche se non obbligatorio, che il patologo indichi nel suo *report* se tale infiltrazione è presente o meno.

I vasi sanguiferi

La loro eventuale infiltrazione (59) deve essere ricercata con cura; l'infiltrazione di vasi provvisti di parete muscolare, anche se intra-renali, è parametro sufficiente per assegnare lo stadio pT3b; l'angioinvasione di vasi minori, come pure la loro embolizzazione ha invece significato prognostico negativo per il tumore del rene così come per altre neoplasie.

I linfonodi

La ricerca nel grasso dell'ilo deve essere accurata; tanto dall'ilo quanto dalle sedi prossime ai grossi vasi, normalmente si ottengono più linfonodi quando il patologo riceve i campioni da linfadenectomia separati rispetto a quando quest'ultima viene eseguita *en bloc*. E' stato evidenziato da alcuni autori come non solo il numero totale, peraltro con *cut-off* N1/N2 diverso da quello ora in uso, ma anche la densità linfonodale siano critiche nelle valutazioni prognostiche (60).

Aspetti particolari

Enucleoresezioni, tumorectomia

Oggi, si stanno sempre più affermando tecniche chirurgiche conservative; i lavori più recenti (61) indicano come basso il rischio di recidiva locale relativamente allo stato del margine chirurgico (probabilmente incide maggiormente la multifocalità); diversamente

dal passato, quando l'intervento era quasi sempre la nefrectomia radicale, oggi sono frequenti i campioni da nefrectomia parziale, enucleo-resezione e tumorectomia; in tutti questi casi, occorrerà porre particolare attenzione alla valutazione dei margini anche se è stato evidenziato (62) come anche un minimo spessore di tessuto indenne sia sufficiente per una sicurezza di radicalità.

La biopsia della massa renale

Per molti anni, la biopsia delle masse renali è stata sconsigliata e di fatto non eseguita a causa dei rischi di *seeding* e di emorragia; l'evoluzione tecnica delle procedure e dei materiali ne consente oggi l'esecuzione senza rischi (63), anche se in situazioni selezionate.

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *Lyon: IARC Press; 2004*
2. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Drut R, Romero A, Ayashi T, Gentili AL, Fonseca PS, deTorres I, Billis A, Japp LC, Bollito E, Algaba F, Requena-Tapias MJ. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006 Feb; 125(2):217-22
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct; 6(7):655-63
4. Montironi R, Santinelli A, Pomante R, Mazzucchelli R, Colanzi P, Filho AL, Scarpelli M. Morphometric index of adult renal cell carcinoma. Comparison with the Fuhrman grading system. *Virchows Arch* 2000 Jul; 437(1):82-9
5. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997 Jun; 10(6):537-44
6. Hes O, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosi M et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 2006 Jun; 10(3):133-9

7. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1985; 48(3):207-17
8. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986 May; 181(2):125-43
9. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 Jan; 21(1):1-12
10. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008 Feb; 452(2):119-32
11. Martignoni G, Pea M, Rigaud G, Manfrin E, Colato C, Zamboni G et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. *Am J Surg Pathol* 2000 Jun; 24(6):889-94
12. Martignoni G, Pea M, Bonetti F, Zamboni G, Carbonara C, Longa L et al. Carcinomalike monotypic epithelioid angiomyolipoma in patients without evidence of tuberous sclerosis: a clinicopathologic and genetic study. *Am J Surg Pathol* 1998 Jun; 22(6):663-72
13. Pea M, Bonetti F, Martignoni G, Henske EP, Manfrin E, Colato C et al. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1998 Feb; 22(2):180-7
14. Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* 2005 Jun; 25(2):363-78
15. Argani P, Lae M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J et al. Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 2005 Feb; 29(2):230-40
16. Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR, Kovacs G, Beckwith JB. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 1999 Jul; 23(7):772-80

17. Eble JN. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma and post-neuroblastoma carcinoma: newly recognised entities in the renal cell carcinoma family. *Pathology* 2003 Dec; 35(6):499-504
18. Ferlicot S, Allory Y, Comperat E, Mege-Lechevalier F, Dimet S, Sibony M et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a report of 15 cases and a review of the literature. *Virchows Arch* 2005 Dec; 447(6):978-83
19. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006 Feb; 30(2):141-53
20. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan G, Shah RB et al. Clear-Cell Papillary Renal cell Carcinoma: a Distinct Histopathological and Molecular Genetic Entity. *Am J Surg Pathol* 2008; in press.
21. Jones TD, Eble JN, Cheng L. Application of molecular diagnostic techniques to renal epithelial neoplasms. *Clin Lab Med* 2005 Jun; 25(2):279-303
22. Bugert P, Kovacs G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol* 1996 Dec; 149(6):2081-8
23. van der Hout AH, van den Berg E, van der Vlies P, Dijkhuizen T, Storkel S, Oosterhuis JW, et al. Loss of heterozygosity at the short arm of chromosome 3 in renal-cell cancer correlates with the cytological tumour type. *Int J Cancer* 1993 Feb 1; 53(3):353-7
24. Decker HJ, Neuhaus C, Jauch A, Speicher M, Ried T, Bujard M et al. Detection of a germline mutation and somatic homozygous loss of the von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene in a family with a de novo mutation. A combined genetic study, including cytogenetics, PCR/SSCP, FISH, and CGH. *Hum Genet* 1996 Jun; 97(6):770-6
25. Moch H, Presti JC Jr., Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996 Jan 1; 56(1):27-30
26. Moch H, Mihatsch MJ. Genetic progression of renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2002 Oct; 441(4):320-7

27. Ogawa O, Kakehi Y, Ogawa K, Koshiba M, Sugiyama T, Yoshida O. Allelic loss at chromosome 3p characterizes clear cell phenotype of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1991 Feb 1; 51(3):949-53
28. Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet* 2001 Apr; 10(7):763-7
29. Decker HJ, Weidt EJ, Brieger J. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. A rare and intriguing disease opening new insight into basic mechanisms of carcinogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1997 Jan; 93(1):74-83
30. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Sep 15; 10(18 Pt2):6290S-5S
31. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Cheng L. Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia: a fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2003 Oct; 16(10):1053-9
32. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol* 1998 Nov; 153(5):1467-73
33. Stewart L, Glenn G, Toro JR. Cutaneous leiomyomas: a clinical marker of risk for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Dermatol Nurs* 2006 Aug; 18(4):335-41; quiz 42
34. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005 Feb; 18(2):161-9
35. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002 Dec; 26(12):1542-52
36. Khoo SK, Kahnoski K, Sugimura J, Petillo D, Chen J, Shockley K et al. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. *Cancer Res* 2003 Aug 1; 63(15):4583-7
37. Warren MB, Torres-Cabala CA, Turner ML, Merino MJ, Matrosova VY, Nickerson ML et al. Expression of Birt-Hogg-Dube gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. *Mod Pathol* 2004 Aug; 17(8):998-1011

38. Nagy A, Zoubakov D, Stupar Z, Kovacs G. Lack of mutation of the folliculin gene in sporadic chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Int J Cancer* 2004 Apr 10; 109(3):472-5
39. Schoenberg M, Cairns P, Brooks JD, Marshall FF, Epstein JI, Isaacs WB et al. Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 1995 Jan; 12(1):76-80
40. Fuzesi L, Cober M, Mittermayer C. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992 Aug; 21(2):155-60
41. Paner GP, Lindgren V, Jacobson K, Harrison K, Cao Y, Campbell SC et al. High incidence of chromosome 1 abnormalities in a series of 27 renal oncocytomas: cytogenetic and fluorescence in situ hybridization studies. *Arch Pathol Lab Med* 2007 Jan; 131(1):81-5
42. Zanssen S, Gunawan B, Fuzesi L, Warburton D, Schon EA. Renal oncocytomas with rearrangements involving 11q13 contain breakpoints near CCND1. *Cancer Genet Cytogenet* 2004 Mar; 149(2):120-4
43. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Cheng L. Metanephric adenoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y that are typical of papillary renal cell carcinoma and papillary adenoma. *Mod Pathol* 2003 Oct; 16(10):1060-3
44. Cossu-Rocca P, Eble JN, Delahunt B, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M et al. Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2006 Apr; 19(4):488-93
45. Green AJ, Johnson PH, Yates JR. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor. *Hum Mol Genet* 1994 Oct; 3(10):1833-4
46. Sepp T, Yates JR, Green AJ. Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. *J Med Genet* 1996 Nov; 33(11):962-4
47. Henske EP, Neumann HP, Scheithauer BW, Herbst EW, Short MP, Kwiatkowski DJ. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995 Aug; 13(4):295-8
48. Plank TL, Logginidou H, Klein-Szanto A, Henske EP. The expression of hamartin, the product of the TSC1 gene, in

- normal human tissues and in TSC1- and TSC2-linked angiomyolipomas. *Mod Pathol* 1999 May; 12(5):539-45
49. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998 Apr; 62(4):810-5
 50. Argani P, Lui MY, Couturier J, Bouvier R, Fournet JC, Ladanyi M. A novel CLTC-TFE3 gene fusion in pediatric renal adenocarcinoma with t(X;17)(p11.2;q23). *Oncogene* 2003 Aug 14; 22(34):5374-8
 51. Argani P. The evolving story of renal translocation carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2006 Sep; 126(3):332-4
 52. Bonsib SM. The sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec; 28(12):1594-600
 53. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000 Mar; 24(3):451-8
 54. Terrone C, Gontero P, Volpe A, Porpiglia F, Bollito E, Zattoni F, Frea B, Tizzani A, Fontana D, Scarpa RM, Rocca-Rossetti S. Proposal of an improved classification for pT3 renal cell carcinoma. *J Urol* 2008 Jul; 180(1):72-8
 55. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005 Mar; 173(3):918-21
 56. Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E, Poggio M, Scoffone C, Tarabuzzi R, Porpiglia F, Scarpa RM, Fontana D, Rocca Rossetti P. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Oct; 46(4):472-6
 57. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol* 2003 Sep; 170(3):768-72; discussion 772
 58. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, Novick AC. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002 Jun; 167:2392-6

59. Bonsib SM. Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007 Jan; 20(1):44-53 Epub 2006 Nov 17
60. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, Berruti A, Ragni F, Cossu M, Scarpa RM, Rossetti SR. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb; 49(2):324-31
61. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int* 2007 Feb; 99(2):286-9
62. Berdjis N, Hakenberg OW, Zastrow S, Oehlschläger S, Novotny V, Wirth MP. Impact of resection margin status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006 Jun; 97(6):1208-10
63. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, Jewett MA. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *Urol* 2007 Aug; 178(2):379-86 Epub 2007 Jun 11
64. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ Tumors of the Kidney, Bladder and related structures; *AFIP Atlas of Tumor Pathology series 4; American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology Eds, Washington D.C. 2004*

3.0 FATTORI PROGNOSTICI

I principali fattori prognostici in grado di predire il rischio di recidiva e/o progressione a distanza e la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma renale (RCC) possono essere classificati in clinici, di laboratorio, anatomici, istologici e molecolari (1).

Nel corso degli ultimi anni, con l'obiettivo di aumentare l'accuratezza prognostica, è stata creata una serie di modelli matematici basati sull'integrazione delle principali variabili di tipo clinico e/o patologico (2). Sebbene il loro utilizzo nella pratica clinica non sia ancora molto diffuso, alcuni di questi sistemi vengono proposti come importanti strumenti per la razionalizzazione del *follow-up* dei pazienti sulla base del diverso rischio di progressione (3) e per il miglioramento della selezione dei pazienti da arruolare nell'ambito di nuovi studi clinici randomizzati (4).

Variabili cliniche

Tra le variabili cliniche, emerge il ruolo prognostico di età, *performance status* e modalità di esordio della neoplasia.

Ad oggi, pochi studi hanno valutato il significato prognostico dell'età; le maggiori evidenze sono riconducibili ad un recente studio multicentrico, che ha dimostrato come i pazienti più giovani presentino neoplasie di stadio e grado più basso e con istotipo più favorevole rispetto ai pazienti più anziani. In questo studio, l'età ≤ 40 anni è risultata una variabile in grado di predire una più favorevole sopravvivenza causa-specifica, anche in maniera indipendente dagli altri parametri clinici e patologici tradizionali (5).

La classificazione ECOG e quella di Karnofsky sono i due sistemi maggiormente utilizzati per l'assegnazione del *performance status* nei pazienti con RCC. Il valore prognostico del *performance status* ECOG è stato ampiamente confermato nell'ambito di casistiche multicentriche internazionali di pazienti sottoposti a nefrectomia parziale o radicale per RCC sia localizzato sia metastatico (6) (Tabella 1).

Tabella 1 *Performance Status ECOG*

0	Paziente in grado di svolgere tutte le attività fisiche svolte prima della malattia senza restrizione
1	Paziente in grado di muoversi ed autosufficiente, ma totalmente incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa
2	Paziente poco autosufficiente, costretto a letto o seduto per più del 50% delle ore diurne
3	Paziente non autosufficiente e costretto a letto o seduto per la quasi totalità del tempo

Il *performance status* di Karnofsky (PSK) è maggiormente utilizzato nell'ambito di studi clinici che valutano l'efficacia della terapia medica sistemica nel trattamento della malattia metastatica. In particolare, il PSK è in grado di predire la sopravvivenza sia dei pazienti sottoposti a trattamento di prima linea per RCC metastatico (7), che dei pazienti con malattia avanzata sottoposti ad un trattamento di seconda linea (8).

In relazione alla differente *modalità di esordio*, i pazienti con RCC possono essere classificati in tre gruppi a differente prognosi. I pazienti asintomatici (S1), presentano una sopravvivenza causa-specifica significativamente migliore rispetto a quelli con esordio sintomatico (S2-3). Inoltre, studi multicentrici più recenti hanno evidenziato come i pazienti con presenza iniziale di sintomi locali (ematuria, dolore lombare, massa palpabile) abbiano una sopravvivenza causa-specifica a 5 e 10 anni significativamente migliore rispetto ai pazienti con sintomi sistemici (astenia, marcato calo ponderale, febbre o sintomi dovuti alla presenza di metastasi) all'esordio (6).

Sebbene sia il *performance status* ECOG che la presenza di sintomi siano variabili predittive indipendenti della sopravvivenza causa-specifica, Karakiewicz et al. hanno recentemente dimostrato come queste variabili cliniche non apportino un sostanziale miglioramento all'accuratezza prognostica di modelli matematici, che includono le principali variabili di tipo patologico (6).

Variabili di laboratorio

I principali parametri di laboratorio studiati come fattori prognostici dei pazienti con RCC sono la velocità di eritrosedimentazione (VES),

la conta delle piastrine, i livelli di proteina C reattiva, i livelli ematici di Calcio, di emoglobina e di Lattico-deidrogenasi (LDH).

Sengupta et al. hanno dimostrato che valori elevati di VES si associano ad un andamento prognostico significativamente più sfavorevole nel sottogruppo di pazienti con RCC a cellule chiare. Il valore predittivo indipendente di VES non è stato confermato nella sottopopolazione di pazienti con RCC ad istotipo papillare o cromofobo (9).

Per quanto riguarda la conta delle piastrine, valori > 450 piastrine/mm³ sono stati associati ad un significativo peggioramento della prognosi sia nei pazienti con RCC localizzato che in fase metastatica (10).

Il significato prognostico sfavorevole dei livelli corretti di calcio > 10 mg/dl; valori di emoglobina inferiori ai parametri di riferimento e dosaggi di LDH 1,5 volte superiori alla norma sono stati osservati soprattutto nei pazienti sottoposti a terapia di prima o seconda linea per RCC in fase metastatica (7,8).

Fattori prognostici anatomici

I fattori prognostici di tipo anatomo-patologico sono rappresentati dalle dimensioni della neoplasia, estensione del tumore primitivo (T), coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali (N) e presenza di metastasi a distanza (M). L'insieme di queste informazioni è contemplato nella classificazione *Tumour Nodes Metastasis* (TNM), un sistema di stadiazione dinamico, progressivamente aggiornato nel corso degli anni sulla base delle nuove evidenze provenienti dalla letteratura.

La Tabella 2 riassume l'ultima versione del TNM pubblicata nel 2002 (11) (Tabella 2).

Tabella 2 Stadiazione dei tumori del rene (TNM, 2002)

<i>Tumore primitivo (T)</i>	<i>TNM, 2002</i>
T1	Tumore fino a 7 cm, confinato al rene
T1a	Tumore ≤ 4 cm, confinato al rene
T1b	Tumore > 4 cm ≤ 7 cm, confinato al rene
T2	Tumore > 7 cm, confinato al rene
T3	Tumore esteso all'asse venoso, al surrene o al grasso perirenale ma non oltre la fascia di Gerota
T3a	Infiltrazione del grasso perirenale o del seno renale o del surrene
T3b	Trombosi della vena renale o della vena cava inferiore sottodiaframmatica
T3c	Trombosi della vena cava sopradiaframmatica o infiltrazione della parete della vena cava
T4	Neoplasia estesa oltre la fascia di Gerota
<i>Linfonodi (N)</i>	
Nx	I linfonodi regionali non sono stati valutati
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi ad un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi a più di un linfonodo regionale
<i>Metastasi a distanza (M)</i>	
Mx	Le metastasi a distanza non sono state valutate
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

La sopravvivenza causa-specifica a 5 anni varia dall' 88 al 99% negli RCC pT1, dal 70.5 all'82% nei pT2, dal 10 al 60% nei pT3 e fino al 20% nei pT4. Inoltre, nei pazienti con malattia metastatica la sopravvivenza causa-specifica a 5 anni varia dal 10 al 30% dei casi (12).

Numerosi aspetti della suddetta classificazione rimangono al momento controversi sia per quanto riguarda le neoplasie localizzate (T1-2) sia

per quelle localmente avanzate (T3-4) e con coinvolgimento linfonodale (N1-2) (12).

Sebbene l'attuale TNM sia in grado di stratificare appropriatamente i pazienti con RCC localizzati (T1-2) (13), molti autori hanno suggerito una diversa suddivisione sulla base di un criterio dimensionale. Uno studio multicentrico europeo condotto su 1.138 pazienti con *follow-up* mediano di 87 mesi ha identificato nella dimensione di 5.5 cm il migliore *cut-off* in grado di identificare pazienti con RCC a prognosi differente (14). Più recentemente, altri autori hanno sottolineato la necessità di una riclassificazione dei pazienti in stadio T2 utilizzando il *cut-off* di 10 cm (15) o di 11 cm (16). Per quanto riguarda le neoplasie localmente avanzate (T3-4), il TNM classifica come pT3a un insieme piuttosto eterogeneo di neoplasie caratterizzate dall'infiltrazione del grasso perirenale, del grasso ilare e del surrene omolaterale. I dati della letteratura dimostrano come i pazienti con neoplasia infiltrante per contiguità il surrene omolaterale abbiano una sopravvivenza causa-specifica significativamente peggiore rispetto a quella dei pazienti con infiltrazione del grasso perirenale e simile a quella dei pazienti con neoplasia estesa oltre la fascia di Gerota (17-19). Più controverso è il significato prognostico attribuito all'infiltrazione del grasso del seno renale. Thompson et al. hanno osservato una prognosi peggiore nei pazienti con coinvolgimento del grasso del seno renale rispetto a quella dei pazienti con infiltrazione del grasso perirenale (20). Al contrario, più recentemente Margolius et al. non hanno riscontrato nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza tra le due categorie di pazienti (21). Inoltre, Lam et al. hanno recentemente sottolineato come la prognosi dei pazienti con infiltrazione del grasso perirenale potrebbe essere influenzata anche dalle stesse dimensioni del tumore. In particolare, pazienti con neoplasie pT3a di dimensioni patologiche ≤ 7 cm presenterebbero una sopravvivenza più favorevole rispetto a quelle di dimensioni maggiori (22).

Per quanto riguarda i pazienti con invasione dell'asse vascolare venoso (pT3b-c), i dati recenti di uno studio multicentrico europeo hanno confermato una sopravvivenza sovrapponibile tra i pazienti con sola invasione della vena renale e della vena cava inferiore sottodiaframmatica. Al contrario, una sopravvivenza causa-specifica significativamente peggiore è stata riportata per i pazienti con invasione della vena cava inferiore sovradiaframmatica (23). Tuttavia, il parametro più importante da considerare come fattore anatomico in

grado di peggiorare sensibilmente la prognosi dei pazienti con estensione neoplastica all'asse venoso è rappresentato dalla contemporanea presenza di un'infiltrazione del grasso perirenale o di un'invasione per contiguità del surrene omolaterale (18,21,23).

Fino ad oggi, i dati riportati in letteratura non hanno riconosciuto un valore prognostico indipendente all'infiltrazione della via escrettrice (24,25). Solo recentemente, Klatte et al. hanno dimostrato, in una serie di 519 pazienti sottoposti a nefrectomia, un valore indipendente dell'invasione della via escrettrice nel predire la sopravvivenza libera da progressione (25).

I pazienti con coinvolgimento dei linfonodi regionali presentano percentuali di sopravvivenza significativamente peggiori rispetto ai pazienti con malattia confinata, ma migliori rispetto a quelli con metastasi a distanza (26). I pazienti con linfonodi positivi vengono attualmente classificati in due sottogruppi, sulla base dell'interessamento di un singolo linfonodo coinvolto (N1) o di un numero maggiore (N2). Tuttavia, molti dati della letteratura recente hanno evidenziato come a questa suddivisione non corrisponda una differente prognosi (27,28). La positività di minimo 4 linfonodi o del 60% dei linfonodi asportati (28) o la presenza di un'invasione extranodale della metastasi (29) sono i parametri proposti per migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti con metastasi linfonodali.

Fattori prognostici istologici

La classificazione WHO del 2004 (vedi cap. 2) distingue una serie di carcinomi renali sulla base delle loro differenti caratteristiche morfologiche, molecolari e genetiche. Gli istotipi più frequenti sono rappresentati dai carcinomi renali a cellule chiare, dai carcinomi papillari e dai cromofobi. Tra gli istotipi meno frequenti, vengono considerati il carcinoma dei dotti collettori, il carcinoma midollare renale, il carcinoma con traslocazione Xp11, il carcinoma associato al neuroblastoma, il carcinoma mucinoso, il carcinoma tubulare e quello a cellule fusate (30). La maggioranza dei dati clinici disponibili si riferiscono ai tre principali istotipi tumorali.

In particolare, gli RCC papillari e cromofobi presentano uno stadio patologico ed un *grading* istologico più favorevole rispetto agli RCC a cellule chiare ed hanno una minore probabilità di dare metastasi a distanza (27,31,32). Inoltre, gli RCC a cellule chiare hanno una sopravvivenza causa-specifica significativamente peggiore rispetto

agli RCC papillari e cromofobi. Al contrario, non sono state riportate in letteratura differenze significative nella sopravvivenza tra i carcinomi papillari ed i cromofobi (33,34). La percentuale di sopravvivenza causa-specifica a 5 anni varia tra il 43 e l'83% per gli RCC a cellule chiare; tra il 61 ed il 90% per gli RCC papillari e tra l'80 ed il 100% per i cromofobi (33). Il dato che al momento rimane maggiormente controverso è il valore predittivo indipendente dell'istotipo tumorale rispetto agli altri fattori prognostici tradizionali. Nel 2003 Cheville et al. dopo revisione dei preparati istologici relativi a 2.528 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale o parziale presso la Mayo Clinic, hanno attribuito all'istotipo tumorale un significato prognostico indipendente rispetto allo stadio patologico o al *grading* nucleare (33). I risultati di un successivo studio multicentrico, che analizzava 4.063 pazienti sottoposti a nefrectomia per RCC non hanno confermato i risultati della Mayo Clinic. Infatti, solo lo stadio patologico, il *grading* nucleare di Fuhrman ed il *performance status* ECOG sono risultate essere le variabili in grado di predire in modo indipendente la sopravvivenza causa-specifica dei pazienti (31). Il principale limite di quest'ultimo studio è rappresentato dalla mancata revisione centralizzata dei preparati istologici. In particolare, un 20% delle neoplasie originariamente definite come papillari sono state successivamente riclassificate come RCC a cellule chiare (32). In termini prognostici, i dati riportati in letteratura sottolineano come la sopravvivenza causa-specifica a 5 anni dei pazienti con RCC papillare negli studi in cui è stata effettuata una revisione dei preparati varia tra l'80 ed il 90% (32,33), mentre nello studio di Patard et al. è pari al 70% (31). L'elevata concordanza osservata tra le diagnosi originali e quelle dopo revisione relativamente ai casi operati dopo la divulgazione della classificazione di Heidelberg-Rochester consente di affermare che questa discrepanza nell'ambito degli studi più recenti o prospettici è da considerarsi poco rilevante. Un altro aspetto che sul piano statistico può mascherare il valore predittivo indipendente della classificazione istologica è rappresentato dalla predominanza dei casi e del numero di eventi registrati nell'ambito degli RCC a cellule chiare, rispetto alle altre sottopopolazioni ad istotipo papillare e cromofobo (27).

Inoltre, la definizione dell'istotipo tumorale appare sempre più rilevante anche nella prospettiva di un corretto utilizzo di altri fattori prognostici quali il *grading* nucleare e la necrosi coagulativa.

La classificazione di Fuhrman (vedi cap. 2) rappresenta il sistema maggiormente utilizzato negli Stati Uniti ed in Europa per assegnare il *grading* nucleare degli RCC. Questo sistema distingue gli RCC in 4 differenti gradi sulla base delle dimensioni e della morfologia del nucleo e della presenza o assenza dei nucleoli. Il valore predittivo indipendente del *grading* nucleare di Fuhrman è stato confermato in numerosi studi clinici recenti (35). In molte delle serie disponibili, le differenze prognostiche sono state ottenute dopo accorpamento di due o tre categorie di pazienti e questo dato è stato per lungo tempo considerato come un potenziale limite del sistema di Fuhrman (35). Un recente studio multicentrico ha dimostrato che le differenti modalità di accorpamento dei 4 gradi che corrispondono alla classificazione di Fuhrman non influenzano l'accuratezza prognostica (36). La stratificazione dell'informazione prognostica relativa al *grading* nucleare sulla base del differente istotipo tumorale delle neoplasie analizzate ha portato alla conclusione che questo sistema fornisce una valida informazione prognostica solo se applicato ai tumori a cellule chiare. Al contrario, esistono dati recenti della letteratura che tendono a riconsiderare la correttezza dell'applicazione del *grading* nucleare di Fuhrman nell'ambito degli RCC ad istotipo papillare (37) e a negarla in quelli a istotipo cromofobo (38).

La necrosi coagulativa si osserva con maggiore frequenza proprio nei pazienti con RCC ad istotipo papillare, in confronto con quelli ad istotipo a cellule chiare o cromofobi. Tuttavia, il valore predittivo indipendente della necrosi coagulativa è stato dimostrato solo nei pazienti con RCC a cellule chiare (39-41). Anche nei pazienti con RCC ad istotipo cromofobo, il riscontro all'esame istologico di un quadro di necrosi coagulativa potrebbe predire una maggiore aggressività di queste neoplasie (42). Tuttavia, altri studi sono arrivati a conclusioni diverse, non confermando il valore prognostico della necrosi coagulativa (43,44). Le differenze principali nei risultati degli studi sono probabilmente imputabili alla mancata standardizzazione della definizione di necrosi coagulativa.

Un altro parametro istologico in grado di influenzare negativamente la prognosi dei pazienti con RCC è il riscontro istologico di una differenziazione sarcomatoide. La sopravvivenza causa-specifica dopo 2 anni dal trattamento chirurgico nei pazienti con differenziazione sarcomatoide è risultata pari al 30%, al 40% ed al 25% in relazione all'istotipo a cellule chiare, papillare o cromofobo. Nei pazienti senza

differenziazione sarcomatoide le corrispondenti percentuali sono risultate rispettivamente pari all'84%, al 96%, ed al 96% (28).

Fattori prognostici molecolari

Il miglioramento delle conoscenze nell'ambito dei meccanismi molecolari implicati nella genesi e nello sviluppo del carcinoma renale ha contribuito negli ultimi anni ad identificare alcuni marcatori molecolari ed a studiarne il loro potenziale impatto prognostico. Al momento attuale, viene studiato il valore prognostico di circa 100 geni o proteine tra cui molecole di adesione (Cadherin-6, E-cadherin, MUC1/EMA, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, KSA), molecole stimolanti risposte immuno soppressive (HLA class I, interleukin-6, interleukin-8, IP-10, MIG, MIP-1 β , B7-H1, B7-H4, CD44), recettori dei fattori di crescita (VEGFR-3, TGF β R-II), molecole indotte dall'ipossia (CAIX, CAXII, CXCR-4, HIF-1 α , VEGF, IGF-I), marcatori di proliferazione (Ki-67, PCNA, Ag-NORs) e proteine implicate nella regolazione del ciclo cellulare (p53, bcl-2, PTEN, Cyclin A, Akt, p27).

L'Anidrasi carbonica IX (CAIX) è uno dei fattori molecolari al momento maggiormente studiati. Sebbene CAIX sia espressa in maniera molto limitata nel contesto del parenchima renale normale, risulta iperespressa nel 95% dei carcinomi a cellule chiare e nel 50% dei papillari. Alcuni autori hanno dimostrato il ruolo di CAIX nel predire la sopravvivenza causa-specifica dei pazienti con carcinoma a cellule chiare. In una delle serie più numerose disponibili, Bui et al. hanno dimostrato come la ridotta espressione di CAIX (< 85%) nel tessuto tumorale di 321 pazienti sottoposti a nefrectomia era un fattore prognostico indipendente dallo stadio tumorale, dal grado e dal *performance status* (45). Inoltre, i livelli più elevati di espressione di CAIX possono far predire una più efficace risposta alla immunoterapia nei pazienti con malattia metastatica (46) (vedi cap.7.4). Tuttavia, i risultati precedenti non sono stati confermati da un recente studio, che ha analizzato 730 pazienti con carcinoma a cellule chiare. In questa analisi, il CAIX non è risultato significativo all'analisi multivariata non confermando il suo valore prognostico indipendente (47).

Alcuni studi hanno recentemente valutato il ruolo prognostico delle proteine B7-H1 e B7-H4, membri della super-famiglia delle immunoglobuline. In particolare B7-H1, associata alle cellule NK, attiva le cellule T, mentre B7-H4 è espressa nelle cellule T attivate.

In particolare, Thompson et al. hanno evidenziato come B7-H1 sia espresso in circa il 37% dei pazienti con RCC a cellule chiare. Questi pazienti hanno una probabilità di morire per il tumore 4.5 volte maggiore, indipendentemente dall'informazione proveniente dagli altri parametri prognostici tradizionali (48). Simili risultati sono stati riportati valutando l'espressione di B7-H4 sul pezzo operatorio (48). Nei prossimi anni, ulteriori studi sul pezzo operatorio potranno consentire l'identificazione di marcatori prognostici e predittivi di risposta al trattamento per permettere terapie personalizzate (49,50).

Sistemi prognostici integrati

La Tabella 3 riassume i fattori prognostici inclusi nei principali sistemi integrati utilizzati per predire il rischio di progressione o la sopravvivenza dei pazienti con RCC localizzato o metastatico (Tabella 3) (2). I dati della letteratura hanno evidenziato come l'integrazione di più variabili predittive in un unico sistema comporti un incremento significativo dell'accuratezza prognostica. Per tale motivo, è presumibile che i sistemi integrati possano diventare nel prossimo futuro gli strumenti di principale utilizzo per la pianificazione del *follow-up* post-operatorio, per il *counseling* dei pazienti e per la definizione dei criteri per l'inclusione e la valutazione dei risultati degli studi clinici.

Tuttavia, al momento attuale, la disponibilità di più di un sistema integrato, l'eterogenicità delle variabili cliniche e/o patologiche incluse, l'assenza di studi di comparazione che dimostrino l'eventuale superiorità dell'uno rispetto all'altro e la loro complessità di utilizzo giustificano la loro scarsa diffusione nella pratica clinica.

Tabella 3 Principali sistemi integrati predittivi della sopravvivenza nei pazienti con carcinoma renale parenchimale (2)

<i>Autore</i>	<i>Casi</i>	<i>Stadio</i>	<i>Istotipo</i>	<i>End point</i>	<i>Variabili</i>
Kattan 2001 (MSKCC)	601	N0 M0	Cellule chiare Papillari Cromofobo	DFS	Sintomi, Istotipo Dimensioni, pT (1997)
Zisman 2001 (UCLA)	661	Tutti	Tutti	OS	TNM Performance status ECOG Grado nucleare
Frank 2002 (Mayo Clinic)	1.801	Tutti	Cellule chiare	CSS	pT (1997), pN (1997), M Dimensioni ($\leq 5 / > 5$ cm) Grado nucleare Necrosi
Motzer 2002 (MSKCC)	463	N+/M+	Tutti	OS	Performance status, LDH Emoglobina, Calcemia Tempo diagnosi-trattamento
Leibovich 2003 (Mayo Clinic)	1.671	N0 M0	Cellule chiare	DFS	pT (1997), pN (1997) Dimensioni ($\leq 10 / > 10$ cm) Grado nucleare, Necrosi
Leibovich 2005 (Mayo Clinic)	727	M+	Cellule chiare	CSS	Sintomi Metastasi scheletro Metastasi fegato Metastasi multiple Anni dalla nefrectomia Resezione metastasi Livello del trombo Grado nucleare, Necrosi
Sorbellini 2005 (MSKCC)	833	N0 M0	Cellule chiare	DFS	Sintomi, Dimensioni pT (2002), Grado nucleare Necrosi, Invasione vascolare
Karackiewicz 2007 (Multicentric)	2.530	Tutti	Tutti	CSS	Sintomi, Dimensioni pT (2002), N (2002) M (2002), Grado nucleare

DFS: Sopravvivenza libera da malattia

OS: Sopravvivenza globale

CSS: Sopravvivenza Causa Specifica

BIBLIOGRAFIA

1. Belldegrun AS. Renal cell carcinoma: prognostic factors and patient selection. *Eur Urol Suppl* 2007; 6:477-483
2. Galfano A, Novara G, Iafrate M, Cavalleri S, Martignoni G, Gardiman M, D'Elia C, Patard JJ, Artibani W, Ficarra V. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. *Urol Intern* 2008; 80(2):113-23
3. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51:1502-10
4. Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: where are we? *Eur Urol Suppl* 2007; 6:492-498
5. Verhoest G, Veillard D, Guillé F, De la Taille A, Salomon L, Abbou CC et al. Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51:1298-304
6. Karakiewicz PI, Trinh QD, de la Taille A, Abbou CC, Salomon L, Tostain J, Cindolo L, Artibani W, Ficarra V, Patard JJ. ECOG performance status 0 or 1 and symptom classification do not improve the ability to predict renal cell carcinoma-specific survival. *Eur J Cancer* 2007; 43(6):1023-9
7. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):289-96
8. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(3):454-63
9. Sengupta S, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Thompson RH, Webster WS, Frank I, Zincke H, Blute ML, Kwon ED. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 106(2):304-12
10. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1):859-63
11. Greene FL, Page D, Fleming ID et al. (eds) (2002) *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Springer-Verlag, New York

12. Ficarra V, Galfano A, Mancini M, Martignoni G, Artibani W. TNM staging system for renal-cell carcinoma: current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2007; 8(6):554-8
13. Ficarra V, Guille F, Schips L, de la Taille A, Prayer Galetti T, Tostain J, Cindolo L, Novara G, Zigeuner R, Bratti E, Li G, Altieri V, Abbou CC, Zanolla L, Artibani W, Patard JJ. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 104(10):2116-23
14. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? *J Urol* 2005; 173(2):380-4
15. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Kleid MD, Guille F, Lobel B, Abbou CC, De La Taille A, Tostain J, Cindolo L, Altieri V, Ficarra V, Artibani W, Prayer-Galetti T, Allhoff EP, Schips L, Zigeuner R, Figlin RA, Kabbinarar FF, Pantuck AJ, Belldgrun AS, Lam JS. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007; 178(1):35-40
16. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003; 169:899-903
17. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005; 104(1):53-60
18. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, Artibani W. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007; 51:22-29
19. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, Frank I, Zincke H, Blute ML. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005; 174:1218-21
20. Margolius V, Tamboli P, Matin SF, Meisner M, Swanson DA, Wood CG. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178:1878-82

21. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, Goel RH et al. Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol* 2007; 52:155-62
22. Ficarra V, Galfano A, Guill   F, Schips L et al. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2,000 patients. *J Urol* 2007; 178:418-24
23. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol* 2003 Sep; 170(3):768-72; discussion 772
24. Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E, Poggio M, Scoffone C, Tarabuzzi R, Porpiglia F, Scarpa RM, Fontana D, Rocca Rossetti S. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Oct; 46(4):472-6
25. Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99(4):821-4
26. Karakiewicz PI, Trinh QD, Bhojani N, Bensalah K, Salomon L. et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol* 2007; 51(6):1616-24
27. Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2005; 25(2):433-64
28. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, Berruti A, Ragni F, Cossu M, Scarpa RM, Rossetti SR. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49(2):324-31
29. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Cheville JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176(5):1978-82
30. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al, editors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours Lyon (France): IARC Press; 2004*

31. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2763-71
32. Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, Novara G, Gobbo S, Brunelli M, Pea M, Zattoni F, Artibani W. Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol* 2006; 50(4):786-93
33. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(5):612-24
34. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177(2):430-6
35. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Zigeuner R, Mejean A, Patard JJ. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 109(5):868-74
36. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, William Jordan T, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(9):1091-6
37. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, Jordan TW. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(6):957-60
38. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168(6):2395-400
39. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, Pea M, Artibani W. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103(1):68-75
40. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, Zincke H, Blute ML, Cheville JC, Kwon ED.

- Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005; 104(3):511-20
41. Martignoni G, Pea M, Brunelli M, Chiosi M, Zamò A et al. CD10 is expressed in a subset of chromophobe renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 2004 Dec; 17(12):1455-63
 42. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzel M, McKiernan J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173(1):48-51
 43. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldrige ME et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103(12):2517-25
 44. Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, Horvath S, Leibovich BC, Chopra S, Liao SY, Stanbridge E, Lerman MI, Palotie A, Figlin RA, Belldegrun AS. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9(2):802-11
 45. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, Lechpammer M, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(10):3714-21
 46. Leibovich B, Sheinin Y, Lohse CM, Thompson RH, Cheville JC, Zavada J, Kwon ED. Carbonic Anhydrase IX Is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:4757-4764
 47. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, Krejci KG, Lobo JR, Sengupta S, Chen L, Zincke H, Blute ML, Strome SE, Leibovich BC, Kwon ED. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(49):17174-9
 48. Krambeck AE, Dong H, Thompson RH, Kuntz SM, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Sebo TJ, Cheville JC, Parker AS, Kwon ED. Survivin and b7-h1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13(6):1749-56

49. Raspollini MR. Characterization of tumor specimens for a targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Curr Oncol Rep* 2007 Sep; 9(5):331
50. Fucata S, Inoue K, Kamada M et al. Levels of angiogenesis and expression of angiogenesis-related genes are prognostic for organ-specific metastasis of renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103:931-942

4.0 QUADRO CLINICO ED EFFETTI REMOTI

Il carcinoma renale (RCC) costituisce l'85% di tutte le neoplasie renali primitive: l'incidenza massima si colloca tra la VI e la VII decade di vita ed il rapporto maschio/femmina è di 2:1.

I sintomi ed i segni con cui si manifesta sono tardivi, espressione di invasione locale o di metastasi a distanza.

La posizione anatomica del rene è la principale responsabile del ritardo con cui compare la sintomatologia tradizionale. Il tessuto adiposo entro la Fascia di Gerota e nel retroperitoneo conferisce protezione ai visceri e alle strutture somatiche circostanti il rene, rendendo tardivo il loro interessamento e quindi, la comparsa di dolore persistente o di una tumefazione palpabile.

In oltre il 50% dei casi, il tumore è diagnosticato quando è ancora clinicamente silente, a seguito di un esame ecografico, di una TAC o una RMN, eseguite per altri motivi. In un numero ridotto di casi, può essere svelato dalla comparsa di una sindrome paraneoplastica (1).

La triade sintomatologica classica è costituita da dolore, che compare solamente quando la neoplasia invade le strutture o gli organi circostanti o quando ostruisce il deflusso dell'urina con coaguli secondari a fenomeni emorragici, da ematuria e massa palpabile al fianco. Secondo dati storici questi sintomi sono presenti contemporaneamente nel 10% dei casi (2) e, quando ciò accade, sono indice di una neoplasia in fase avanzata.

Più frequente è la presenza di uno o due di questi sintomi o segni obiettivi e quelli più comuni sono il dolore al fianco e l'ematuria presenti in circa il 40% dei casi (3).

L'ematuria macroscopica compare nel 35-60% dei casi (4,5) ed essendo vissuta con allarme dal paziente, è spesso il motivo della sua presentazione allo specialista. Il sanguinamento urinario legato al RCC può comparire in un singolo episodio, ma può anche permanere per giorni. Il dato clinico più suggestivo è la sua uniformità durante tutta la minzione (ematuria totale monosintomatica). Quando un tumore renale si accompagna ad ematuria, questo è indice di infiltrazione della via escretrice. Secondo alcuni, tale situazione è da considerarsi una controindicazione relativa al trattamento mediante *nephron-sparing surgery*.

L'ematuria è più frequentemente microscopica e quindi, evidenziabile con un esame delle urine.

L'ematuria microscopica possiede un'utilità diagnostica ridotta a causa della sua bassa specificità, essendo associata più frequentemente a malattie urologiche benigne (IPB, litiasi, infezioni, traumi), a patologie nefrologiche oppure ai tumori dell'urotelio. Nel 45-55% dei casi, inoltre, la causa di un'ematuria asintomatica rimane del tutto sconosciuta (6).

Il dolore localizzato al fianco compare nel 40% dei casi di neoplasia renale e può essere di due tipologie (3). Più frequentemente, è un dolore cronico a carattere gravativo, dovuto alla compressione di strutture nervose o somatiche. La compresenza di algie artrosiche o infiammatorie in regione dorsale è spesso responsabile di un ulteriore ritardo nell'inquadramento clinico di questo dolore, già indice di malattia localmente avanzata. L'altra tipologia possibile è il dolore a tipo colica, acuto e discontinuo, legato all'ostruzione al deflusso di urina da parte di coaguli secondari a fenomeni emorragici, riversati nella via escretrice. In questi casi, è possibile che la colica sia preceduta da ematuria. Questa successione ematuria-colica è un elemento clinico di rilievo che può aiutare a distinguere il quadro dalla comune litiasi ureterale, dove generalmente l'ematuria segue la colica, anziché precederla.

La scoperta del tumore renale in seguito alla comparsa di una massa palpabile sulla parete addominale è oggi sempre più infrequente nella popolazione adulto-anziana. Invece, questo segno clinico mantiene una grande rilevanza nei tumori renali pediatrici e nei rari RCC giovanili (7). Il 20% dei carcinomi renali si presenta con i segni sistemici di malattia avanzata, alcuni evidenziabili soltanto mediante esami di laboratorio. Fra questi, i più frequenti sono: calo ponderale fino alla cachessia, febbre cronica possibilmente accompagnata da sudorazioni notturne, anemia, dolore osseo metastatico, tosse cronica da coinvolgimento polmonare, cefalea secondaria a ripetizioni intracraniche o comparsa di linfadenopatia cervicale (Tabella 1). La sopravvivenza media di pazienti con cachessia è di 9-24 mesi (8).

La manifestazione urologica più caratteristica di RCC localmente avanzato è l'improvvisa comparsa di varicocele più frequentemente a sinistra, tardivamente accompagnato da edemi degli arti inferiori. Entrambi questi sintomi indicano interessamento della vena renale e della vena cava da parte del tumore, con diminuzione del drenaggio delle vene gonadiche e femorali.

Tabella 1 Sintomatologia locale e sistemica

<i>Sintomi locali</i>	<i>Sintomi sistemici</i>
Ematuria Dolore Massa palpabile	Astenia, dimagrimento, cachessia Febbricola Sudorazioni notturne Tosse cronica Dolore osseo Cefalea Varicocele Edemi declivi Tumefazione cervicale Ipertensione Anemia Eritrocitosi Ipercalcemia Iperreninemia Eosinofilia Irsutismo

Durante il decorso della neoplasia, nel 10-40% dei casi può comparire una sindrome paraneoplastica. Il termine di “sindrome paraneoplastica” è utilizzato per indicare un complesso di segni e sintomi che non dipendono né dalla grandezza del tumore né dalla presenza di metastasi. Essi sono correlati alla neoplasia e regrediscono dopo asportazione del tumore. Si distinguono due tipi di sindromi paraneoplastiche: endocrine e non endocrine (Tabella 2).

Tabella 2 Sindromi paraneoplastiche

<i>Endocrine</i>	<i>Non Endocrine</i>
Ipercalcemia Ipertensione Policitemia Galattorrea Sindrome di Cushing Alterazione metabolismo glucidico	Disfunzione epatica non metastatica Amiloidosi Anemia Neuromiopia Vasculopatia Nefropatia Coagulopatia Tiroidite subacuta Tosse ostinata Sindrome penfigoide

Le sindromi paraneoplastiche endocrine sono dovute alla produzione di sostanze ormonali da parte delle cellule del tumore o da parte del tessuto renale sano.

Tra le sindromi endocrine, l'ipercalcemia è una delle più comuni e si manifesta nel 13-20% dei pazienti (9-11). Va distinta dall'ipercalcemia metastatica, che rappresenta circa il 50% delle ipercalcemie riscontrate nei pazienti con carcinoma renale e che si caratterizza per il dolore osseo, che è sempre assente nella forma paraneoplastica (12). L'ipercalcemia paraneoplastica è dovuta alla sintesi di paratormone e peptidi ormonali attivi da parte di cellule tumorali paratiroideo-simili, evidenziabili mediante tecniche radioimmunologiche (13). Studi recenti hanno dimostrato che i peptidi tumorali paratormono-simili, sotto lo stimolo di fattori immunologici come TGF (*Transforming growth factor*), TNF (*Tumor necrosis factor*), IL-1 (Inteleuchina-1) e OAF (*Osteoclast activating factor*), legano i recettori del paratormone, inducendo riassorbimento del calcio a livello osseo e ridotta eliminazione a livello renale (13,14). Il quadro sintomatologico dell'ipercalcemia paraneoplastica è dovuto alla disidratazione secondaria alla poliuria, per incapacità del rene a concentrare le urine ed è caratterizzato da letargia, astenia, nausea, confusione mentale, costipazione, iporiflessia tendinea, bradicardia ed aritmia cardiaca fino all'asistolia. La terapia medica con idratazione del paziente e riduzione della calcemia, con bifosfonati o con indometacina se c'è un marcato incremento delle prostaglandine, determina la rapida scomparsa della sintomatologia (14). Studi longitudinali hanno dimostrato che la sindrome paraneoplastica da ipercalcemia non correla né con il grado di malignità del tumore né con la sopravvivenza (15).

Anche la sindrome paraneoplastica caratterizzata da ipertensione è una sindrome endocrina (16). Compare nel 20% circa dei pazienti con carcinoma renale ed è dovuta all'iperincrezione di renina o alla presenza di fistole artero-venose o alla policitemia (17,18). Elevati livelli di renina, anche senza innalzamento dei valori pressori, si ritrovano nel 37% dei pazienti con carcinoma renale e la sua iperproduzione è dovuta sia alla secrezione da parte di cellule tumorali del tubulo prossimale sia a fenomeni ischemici e compressivi, esercitati da tumori di grosse dimensioni a livello del parenchima renale o dell'uretere (19,20).

Le fistole artero-venose sono rare nei tumori renali. In questi casi, l'ipertensione è sostenuta dal circolo iperdinamico e talora, dall'ischemia renale indotta meccanicamente dalla fistola (21).

Studi longitudinali non hanno evidenziato una significativa correlazione tra ipertensione e prognosi (22).

La policitemia è dovuta all'iperincrezione di eritropoietina prodotta sia dalle cellule tumorali sia dalle cellule peri-neoplastiche, ischemiche per la compressione indotta dal tumore. Tuttavia, mentre due terzi dei pazienti con carcinoma renale hanno livelli elevati di eritropoietina, solo l'1-8% di essi è policitemico.

Infatti, nella maggior parte dei casi, l'eritropoietina prodotta dalle cellule tumorali sarebbe, in forma inattiva, per cui il quadro ematico presente nei pazienti con carcinoma renale è caratterizzato più spesso da anemia, piuttosto che da policitemia (23). Anche l'eritropoietina si è rivelata non significativa come fattore prognostico, ma il suo decremento sembra rivestire un ruolo importante come *marker* di risposta terapeutica post-nefrectomia nei pazienti che, prima dell'intervento, presentavano valori elevati (24).

Altre sindromi paraneoplastiche di tipo endocrino sono dovute a produzione di sostanze ormonali quali gonadotropina corionica, ACTH, glucagone ed insulina, da parte delle cellule neoplastiche. Sono la galattorrea (6%) (25), la sindrome di Cushing (2%) (26) e l'iper-ipoglicemia (1-2%) (27).

Nella sindrome di Cushing, è stato dimostrato che le cellule tumorali non producono ACTH, ma determinano una conversione enzimatica di un suo precursore, la pro-opiomelanocortina che, stimolando il surrene, induce ipercortisolemia. In questo caso, quando viene eseguita la nefrectomia, tra le complicanze post-operatorie bisogna tener presente anche il quadro di un Addison post-chirurgico (28).

Tra le sindromi paraneoplastiche non endocrine, alcune sono estremamente rare come la Tiroidite subacuta (29) e la Sindrome Penfigoide (30): la loro associazione con il carcinoma renale non è ben definita. Spesso, sono dovute ad una risposta del sistema immunitario alla neoplasia.

Di più frequente riscontro è la disfunzione epatica non metastatica o sindrome di Stauffer, che si rileva nel 3-20% dei casi ed è caratterizzata da alterazioni epatiche, in assenza di metastasi a tale livello. Il quadro clinico comprende febbre, dolore addominale, epatosplenomegalia e perdita di peso; quello ematochimico, aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γ GT, dell'attività protrombinica, delle gammaglobuline e della bilirubina; quello istologico mostra infiltrati linfocitari e degenerazione epatocellulare. La patogenesi è controversa: alcuni ipotizzano che le cellule tumorali

producano sostanze epatotossiche od enzimi lisosomiali che stimolano le catepsine epatiche, con successivo danno cellulare (31,32); altri pensano che sostanze epatotossiche ed iperincrezione di IL-6 da parte delle cellule tumorali, inducano l'attivazione del sistema immune, con reclutamento dei T linfociti e produzione di anticorpi anti cellule epatiche (33).

Studi longitudinali hanno dimostrato che gli enzimi epatici sono un *marker* prognostico che correla con la sopravvivenza post-nefrectomia che è, ad un anno, dell'88% nel gruppo in cui gli enzimi si sono normalizzati, contro il 25-30% nel gruppo in cui gli enzimi rimangono elevati (34).

L'amiloidosi, dovuta alla deposizione di fibrille proteiche, è stata segnalata nell'3-8% dei casi (1). Si ipotizza che la produzione di amiloide sia dovuta alla prolungata stimolazione del sistema immunitario da parte di sostanze necrotiche liberate dal tumore (35). Il quadro clinico è vario e dipende dalla quantità e dalla sede in cui l'amiloide si è depositata. Il quadro clinico va dall'astenia, alla perdita di peso per localizzazioni gastro-intestinali fino alla sincope, se l'amiloide si deposita a livello del muscolo cardiaco.

La neuropatia e la neuromiopia possono essere sensitive e motorie ed è stato descritto un caso di sclerosi laterale amiotrofica (36,37). Si ipotizza che il danno neurogeno-muscolare sia dovuto a sostanze tossiche secrete dalle cellule tumorali (38).

Numerose altre sindromi paraneoplastiche non endocrine sono state segnalate: vasculiti (39), coagulopatie (40), nefropatie da deposizione di catene leggere, tosse persistente (41). La rarità della loro incidenza non ha permesso, fino ad oggi, né di approfondirne i meccanismi patogenetici né di definire il loro significato prognostico.

In conclusione, si pensa che le sindromi paraneoplastiche siano quadri che insorgono per un'anomala produzione di sostanze ormonali o citotossiche, abitualmente o non abitualmente secrete dal rene o per una risposta abnorme del sistema immunitario alla neoplasia. Tuttavia, accanto a quadri ben definiti, ve ne sono altri, in cui il rapporto tra tumore e quadro sintomatologico non è ben chiaro, ma che, a ragione, vengono definiti paraneoplastici perché scompaiono dopo nefrectomia. In uno studio retrospettivo, recentemente pubblicato, sono stati studiati tre gruppi di pazienti: pazienti in cui la neoplasia è stata scoperta incidentalmente, pazienti con sintomatologia relativa alla neoplasia e pazienti in cui l'esordio era stato caratterizzato da una sindrome paraneoplastica. In questo studio, la sopravvivenza a 10 anni è stata del

68.6%, 45.6% e 12.3% rispettivamente. Pertanto, le sindromi paraneoplastiche nei pazienti con tumore del rene rappresentano un fattore prognostico infausto (42).

BIBLIOGRAFIA

1. McDougal WS, Garnick MB. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In NJ Vogelzang, PT Scardino, WU Shipley and DS Coffey, Editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Williams and Wilkins Co, Baltimore 1995; 154-159, 111-115*
2. de Kernion JB, Lowitz B, Casciato D. Urinary tract cancers. In: Casciato D and Lowitz B, Editors, *Manual of Clinical Oncology, Little, Brown and Co, Boston 1998; 198-219*
3. Belldgrun A, de Kernion JB. Tumori del rene . In Urologia di Campbell. -Verducci Editore, Roma 1999; 2307-2350
4. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol 2002; 7(4):135-40*
5. Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, Nishisaka N, Kishimoto T. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. *Int J Urol 2001; 8(1):1-5*
6. Muramaki S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol 1990; 144:99-101*
7. Tsai HL, Chin TW, Chang JW, Liu CS, Wei CF. Renal cell carcinoma in children and young adults. *J Chin Med Assoc 2006; 69(5):240-4*
8. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG, Bui MTH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *Clin Urol 2003; 170:1742-1746*
9. Muggia FM. Overview of cancer-related hypercalcemia: Epidemiology and etiology. *Semin Oncol 1990; 7:3-9*
10. Warren WD, Utz DC, Kelalis PP. Concurrence of hypernephroma and hypercalcemia. *Ann Surg 1971; 174:863-865*
11. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM. The hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med 1984; 30:1718-1727*

12. Chasan SA, Pothel RL, Huben RP. Management and prognostic significance of hypercalcemia in renal cell carcinoma. *Urology* 1989; 33:167-171
13. Goldberg MF, Tashjian AH, Order SE. Renal adenocarcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia. *Am J Med* 1964; 36:805-814
14. Tashjian AH Jr. Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. *N Engl J Med* 1975; 293:1317-1318
15. Plimpton CH, Gelihom A. Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction. *Am J Med* 1956; 21:750-759
16. Kirchner FK, Braren V, Smith C. Renal carcinoma discovered incidentally by arteriography during evaluation for hypertension. *J Urol* 1976; 115:643-645
17. Dahl T, Eide I, Fryjordet A. Hypemephroma and hypertension. *Acta Med Scand* 1981; 209:121-124
18. Fichman M, Bethune J. Paraneoplastic syndrome: effects of neoplasm on renal electrolyte function. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230:448-72
19. McDougal WS, Gamick MB. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT et al. eds. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Baltimore, MD: Williams E1 Wilkins 1995; 154-159
20. Sufrin G, Mirand FA, Moore RH. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977; 117:433-438
21. Howlett SA, Caranasos GJ. Metastatic renal cell carcinoma producing arteriovenous shunt. *Arch Intern Med* 1970; 125:493-495
22. Odell WD. Paraendocrine syndromes of cancer. *Adv Intern Med* 1989; 34:325-352
23. Sherwood JB, Burns ER, Shuoval D. Stimulation by cAMP of erythropoietin secretion by an established human renal cell carcinoma cell line. *Blood* 1979; 69:1053-1057
24. Murphy GP, Kenny GM, Mirand EA. Erythropoietin levels in patients with renal tumors and cysts. *Cancer* 1970; 26:191-194
25. Kuida C, Braunstein GD, Shintaku P. Human chorionic gonadotropin expression in lung, breast and renal carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:282-285
26. Riggs BL, Sprague RG. Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease. *Arch Intern Med* 1961; 108:841-849

27. Pavelic K, Popovic M. Insulin and glucagon secretion by renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48:98-100
28. Bartuska DC. Humoral manifestations of neoplasma. *Semin Oncol* 1975; 2:405-407
29. Algun E, Alici S, Topal C, Ugras S, Erkoç R, Sakarya ME, Ozbey N. Coexistence of subacute thyroiditis and renal cell carcinoma: a paraneoplastic syndrome. *CMAJ* 2003; 168:985-986
30. Saravanan K, Baer ST, Meredith A, Dyson A, von der Werth J. Benign mucous membrane pemphigoid of the upper aero-digestive tract: rare paraneoplastic syndrome presentation in renal cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2006; 120:237-239
31. Eddleston AWF. Immunology and the liver. In: *Parker C.W, Ed. Clinical Immunology Philadelphia, PA:Saunders* 1980; 1009
32. Coukos WS, Kozlowski JM, Bauer KD. Induction of nonmetastatic hepatic dysfunction (Stauffer's Syndrome) by a human sarcomatoid renal cell carcinoma in athymic mice. *J Urol* 1986; 135:322A
33. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148:1778-1782
34. Lemmon WT, Holland PV, Holland JM. The hepatopathy of hypernephroma. *Am J Sug* 1965; 110:487-491
35. Rosenblom SL. Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. *J S C Med Assoc* 1987; 83:375-378
36. Thomas NE, Passamonte PM, Sunderrajan EV. Bilateral diaphragmatic paralysis as a possible paraneoplastic syndrome from renal cell carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:507-509
37. Evans BK, Fagan C, Arnold T. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990; 40:960-962
38. Swan CHJ, Wharton BA. Polyneuritis and renal cell carcinoma. *Lancet* 1963; 2:383-384
39. Ducerme G, Rey D, Bryckaert PE, Reguiat Z, Bernard P, Staerman F. Paraneoplastic urticarial vasculitis and renal carcinoma. *Prog Urol* 2003; 13:495-497
40. May M, Seehafer M, Helke C, Uberruck T, Gunia S, Hoschke B. Superior vena cava syndrome with bilateral jugular and subclavian vein thrombosis. Paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Urologe A* 2003; 42:1374-1377
41. Okubo Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, Komai Y, Takeshita H, Ishikawa Y, Fukui I. Obstinate cough as a sole

- presenting symptom of non –metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2007; 14:854-855
42. Ou Yc, Yang CR, Ho HC, Cheng CL, Kao YL, Su CK, Chiu KY, Chen WM. The symptoms of renal carcinoma related to patients' survival. *J Clin Med Assoc* 2003; 66:537-543

5.0 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

5.1 Metodiche

Numerose sono le metodiche radiologiche che vengono impiegate nello studio dei pazienti con tumore renale sospetto o già accertato. Il progresso tecnologico, e soprattutto lo sviluppo delle metodiche digitali, hanno ampliato le possibilità offerte dalla diagnostica per immagini.

L'urografia tradizionale, largamente impiegata in passato, ha perso gran parte della sua utilità e non deve essere proposta per l'identificazione o la caratterizzazione di una massa renale (1).

La maggioranza dei tumori viene attualmente diagnosticata mediante ultrasonografia (US) o tomografia computerizzata (TC), eseguite in genere per motivi clinici diversi e non legati ad una specifica sintomatologia urologica (2,3).

La RM, inizialmente proposta per la definizione della massa e per la stadiazione, è attualmente considerata complementare alla TC multistrato che rappresenta pertanto, al momento attuale, la metodica diagnostica *gold standard* (4-6). La TC richiede un protocollo di esecuzione rigido, che tenga conto delle caratteristiche somatiche del paziente, del *timing* e della velocità d'iniezione del mezzo di contrasto, delle fasi di scansione, dello spessore dello strato, dalle quali dipende la qualità dell'esame e la possibilità di eseguire ricostruzioni 3-dimensionali necessarie al *planning* chirurgico. (Scheda tecnica)

TECNICA TC Multistrato

Fase senza mezzo di contrasto

La preliminare fase senza contrasto permette di misurare la variazione della massa renale dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, fornendo informazioni sulla sua vascolarizzazione, sulla componente cistica del tumore, sulla presenza di calcificazioni.

Dato che la maggior parte dei carcinomi renali presentano una ricca vascolarizzazione, è apprezzabile un significativo potenziamento della densità della massa dopo l'infusione di mezzo di contrasto.

Un incremento dei valori densitometrici dopo mezzo di contrasto superiore a 12 unità Hounsfield (Hu) rende la massa sospetta per carcinoma (Silverman SG, Lee BY, Seltzer SE, Bloom DA, Corless CL, Adams DF. Small (< 3-cm) renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 1994; 163:597-605).

La maggior parte dei carcinomi renali appaiono all'esame preliminare senza mezzo di contrasto come masse solide, aventi valori $Hu \geq 20$.

I carcinomi di dimensioni ≤ 3 cm sono usualmente omogenee, mentre quelli più grandi appaiono disomogenei per la presenza di fenomeni emorragici o necrotici.

Calcificazioni sono apprezzabili in circa il 30% dei casi.

Fase arteriosa ("Corticomedullary Phase")

Questa fase è acquisita all'inizio dell'iniezione, avendo un ritardo di circa 25-30 secondi rispetto alla partenza del bolo stesso.

In questa fase, il mezzo di contrasto attraversa i capillari corticali, gli spazi peritubulari e la lamina dei tubuli corticali senza essere ancora stato filtrato dai tubuli più distali. La corticale renale appare intensamente iperdensa ed è facilmente differenziabile dalla midollare renale.

Questa fase consente di identificare i limiti del carcinoma renale, anche se diversi studi hanno evidenziato alcuni limiti nell'identificazione di lesioni di dimensioni ≤ 3 cm (Cohan RH, Sherman LS, Korobkin M, Bass JC, Francis IR. Renal masses: assessment of corticomedullary-phase and nephrographic-phase CT scans. *Radiology* 1995; 196:445-451; Kopka L, Fischer U, Zoeller G, Schmidt C, Ringert RH, Grabbe E. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:1573-1578; Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, et al. Multiphasic helical CT of the kidney: increased conspicuity for detection and characterization of small (< 3 cm) renal masses. *Radiology* 1997; 202:211-217).

Infatti, piccoli tumori possono avere la stessa densità della corticale renale ed essere misconosciuti. Sono soprattutto i tumori centroparenchimali che possono essere misconosciuti (Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:747-755). D'altra parte, alterazioni densitometriche della midollare renale possono portare a diagnosi falsamente positive. Comunque sia, la fase arteriosa è essenziale per un accurato staging del tumore renale e permette di riconoscere con elevata accuratezza i limiti del carcinoma, anche nella valutazione di un intervento di nephron-sparing (Welch TJ, LeRoy AJ. Helical and electron beam CT scanning in the evaluation of renal vein involvement in patients with renal cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:467-471).

Questa fase è utile anche nel riconoscimento delle metastasi ad altri organi, dato che queste appaiono usualmente iperdense.

Fase venosa ("nephrographic phase")

In questa fase il mezzo di contrasto filtra attraverso i glomeruli dentro l'ansa di Henle e i tubuli collettori. La scansione è acquisita dopo circa 80 secondi dall'inizio dell'iniezione.

Il parenchima renale risulta omogeneamente iperdenso e permette di discriminare le masse renali in dall'adiacente parenchima.

La fase venosa è la più utile per la caratterizzazione delle lesioni indeterminate. Uno studio con 84 masse renali ha dimostrato una miglior visualizzazione nella fase venosa delle masse < 3 cm (Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, et al. Multiphasic helical CT of the kidney: increased conspicuity for detection and characterization of small (< 3 cm) renal masses. *Radiology* 1997; 202:211-217).

Fase tardiva ("excretory phase")

Questa fase è acquisita da 5 a 8 minuti dopo l'inizio dell'infusione. Il mezzo di contrasto è escreto nel sistema collettore e il rene mostra un decremento della sua densità. Questa fase è utile per valutare i rapporti del carcinoma con il sistema collettore e definire il coinvolgimento dei calici e della pelvi renale. Macari e Bosniak (Macari M, Bosniak MA. Delayed CT to evaluate renal masses incidentally discovered at contrast-enhanced CT: demonstration of vascularity with deenhancement. Radiology 1999; 213:674-680) hanno suggerito di misurare il washout della lesione a 15 minuti per distinguere le cisti iperdense dai carcinomi. In questo studio, le cisti non mostravano variazioni della loro densità espresso in Hu nella fase arteriosa e nella fase tardiva a 15 minuti, al contrario dei carcinomi che mostravano una riduzione della loro densità nelle stesse due fasi ("de-enhancement").

TC 3D per il planning chirurgico

La TC 3D combinata con l'angio-TC ha il potenziale di fornire tutte le informazioni necessarie a pianificare l'intervento chirurgico. Le immagini 3D possono essere viste in multipli piani definendo i rapporti del tumore con gli organi adiacenti. L'angio-TC consente di delineare perfettamente sia i vasi arteriosi che venosi, definendone i rapporti con la massa ed il grado di infiltrazione (Smith PA, Marshall FF, Corl FM, Fishman EK. Planning nephron-sparing renal surgery using 3D helical CT angiography. J Comput Assist Tomogr 1999; 23:649-654).

La scintigrafia scheletrica e la PET, impiegate per la stadiazione ed il *follow-up*, non presentano vantaggi diagnostici, se non in casi selezionati. Esse vengono per lo più impiegate per la ricerca di lesioni metastatiche secondarie a carico dell'apparato scheletrico e di altri organi (7-9).

5.2 Diagnosi

Negli ultimi venti anni, le modalità di presentazione del carcinoma renale si sono profondamente modificate con l'identificazione sempre più frequente di tumori asintomatici e ad uno stadio sempre più precoce. Parallelamente, questa migrazione clinica verso lesioni sempre più piccole ha determinato anche delle modifiche della strategia chirurgica, con diminuzione delle nefrectomie radicali e lo sviluppo di procedure chirurgiche più conservative con risparmio di tessuto renale (*nephron-sparing surgery*).

Identificazione

All'US, i tumori renali si presentano come lesioni espansive ad ecogenicità variabile, in rapporto alla loro struttura, sede e non da ultimo, alle caratteristiche dell'apparecchiatura utilizzata (10).

Nella maggioranza dei casi, si presentano come masse ipoecogene e disomogenee, ben distinte dal parenchima circostante e con deformazione del profilo renale.

Le forme iperecogene sono di riscontro sempre più frequente e devono essere differenziate dagli angiomiolipomi.

Le lesioni isoecogene sono difficili da identificare, soprattutto quando sono di piccole dimensioni e si sviluppano nello spessore del parenchima senza determinare una deformazione del profilo renale.

I tumori devono essere differenziati dalle pseudomasse, che possono creare non pochi problemi diagnostici e che richiedono sempre un'integrazione con una seconda metodica d'*imaging*, in genere la TC, con la quale si procede anche alla stadiazione del processo neoplastico, se presente.

Sensibilità e specificità dell'ecografia nell'identificazione dei tumori renali variano in funzione delle dimensioni: sono elevate nelle masse con diametro > 3 cm e progressivamente più limitate nei tumori con diametro < 3 cm (11).

La TC senza mezzo di contrasto presenta bassa sensibilità e specificità, in quanto i piccoli tumori presentano valori densitometrici analoghi a quelli del parenchima normale e quelli più voluminosi alterazione dei profili renali simili a quelli che si osservano nelle dismorfie renali o nelle flogosi. Solo gli angiomiolipomi presentano caratteri specifici per la presenza di aree di tessuto con valori densitometrici negativi (12).

Le calcificazioni intratumorali sono visibili nel 30% dei casi.

La TC con contrasto iodato iniettato rapidamente in vena e con l'assunzione di scansioni in fasi diverse (precoce o cortico-midollare, parenchimografica ed escretoria) permette di acquisire tutte le informazioni necessarie per verificare e/o confermare la diagnosi, fornire informazioni sul rene controlaterale ed evidenziare eventuale patologia di altra natura, sia a livello urinario che extraurinario.

La TC con contrasto presenta elevata sensibilità e specificità nella scoperta di un tumore renale di dimensioni $> 1.5-2$ cm, in base al diverso comportamento della modalità di transito ed impregnazione di contrasto nel tempo, rispetto al tessuto renale sano.

Esistono casi di falsi positivi, perché un incremento contrastografico eterogeneo del parenchima può simulare una neoplasia.

Nonostante questi limiti, la TC è particolarmente importante per la stadiazione del tumore perché consente di documentare la vascolarizzazione arteriosa e venosa del rene e quindi, un'anatomia vascolare utile per la pianificazione terapeutica. Anche le metastasi da carcinoma renale sono in genere ben delineabili per la loro ricca

vascolarizzazione quando sono localizzate in sede epatica, splenica e pancreatica.

La RM è ampiamente utilizzata nello studio dei tumori renali. Attualmente, il principale vantaggio della metodica rispetto alla TCMD è rappresentato dalla migliore dimostrazione dell'estensione extracapsulare del tumore, dell'infiltrazione vascolare e per la caratterizzazione delle piccole masse solide (< 2 cm), utilizzando sequenze specifiche (13). Un altro vantaggio non trascurabile è la assenza di radiazioni ionizzanti e l'impiego di un mezzo di contrasto meno nefrotossico rispetto ai composti organoiodati. A questo riguardo, bisogna tener presente recenti segnalazioni di problemi tossici insorti a seguito della somministrazione di composti a base di gadolinio (sindrome sistemica nefrogenica, NSF), che hanno portato a raccomandazioni della FDA nell'impiego dei contrasti per RM in pazienti con funzionalità renale compromessa ($\text{GFR} < 30$ mL/min). Nello studio del rene sono usualmente impiegati apparecchi con campi magnetici elevati (≥ 1.0 T) con bobine *phased-array* che consentono di eseguire esami in apnea (13).

Gli apparecchi con magneti a 3 T ora disponibili non sono ancora entrati nella pratica clinica e vengono riservati a studi di diffusione e perfusione. Come per la TC, lo studio con mezzo di contrasto è fondamentale per la valutazione delle masse renali.

Uno studio di Ho VB et al. ha dimostrato una sensibilità del 100% con specificità del 94% nel distinguere le cisti renali dai carcinomi (14).

Caratterizzazione dei tumori renali

Le metodiche d'*imaging* quali US, TC e RM hanno dimostrato ormai in maniera evidente la loro elevata sensibilità nell'identificazione delle masse renali, mentre non sono ancora altrettanto soddisfacenti le possibilità di caratterizzazione pre-operatoria delle lesioni.

La TCMS e la RM hanno dimostrato comunque una buona capacità nel differenziare le lesioni renali in chirurgiche e non chirurgiche ed entrambe presentano sensibilità e Valore Predittivo Negativo (VPN), elevati, ma specificità e Valore Predittivo Positivo (VPP) limitati. L'analisi delle curve ROC ha dimostrato che la TCMS presenta una sensibilità del 92.3% e specificità del 96.3% e la RM del 92.3% e del 91.3% rispettivamente, nel distinguere le lesioni chirurgiche da quelle non chirurgiche (15).

I criteri TC proposti da Bosniak sono attualmente quelli più impiegati per la caratterizzazione delle lesioni cistiche renali in 4 Tipi, con grado di malignità crescente (16) (Tabella 1).

Tabella 1 Sistema classificativo delle lesioni cistiche del rene secondo Bosniak

<i>Categoria</i>	<i>Criteri diagnostici e gestione clinica</i>
I	Cisti semplice benigna, provvista di parete sottile, senza sepimenti, calcificazioni o componenti solide. Essa presenta valori densitometrici alla TC dell'acqua, risulta perfettamente anecogena agli ultrasuoni. Nessuna impregnazione dopo iniezione di mezzo di contrasto. Non è necessario alcun intervento terapeutico
II	Lesione cistica di aspetto benigno che risulta provvista di qualche sottile sepimento che presenta alla TC una impregnazione di contrasto apprezzabile visivamente, ma non misurabile. Può essere presente qualche piccola calcificazione puntiforme parietale o a livello dei sepimenti interni. La lesione presenta valori densitometrici vicini a quella dell'acqua. Non risulta necessario alcun intervento
IIIF	Formazione cistica che presenta più sepimenti sottili, che dimostrano una non misurabile impregnazione dopo mezzo di contrasto. Anche la parte, sottile sembra impregnarsi, ma si confonde con il parenchima circostante. Si osservano ispessimenti parietali e/o dei setti minimi e focali, dove si possono documentare delle calcificazioni più grossolane e micronodulari. Non si apprezza alcun contrast-enhancement misurabile. A volte le lesioni presentano alla TC senza contrasto elevati valori densitometrici per la presenza di sangue o altro materiale a densità elevata (cisti emorragiche). Queste lesioni vengono ritenute benigne, ma devono essere seguite nel tempo per poter confermare la loro benignità
III	Masse cistiche che presentano parete ispessita ed irregolare focalmente. Anche i setti interni sono più numerosi ed spessi e presentano una impregnazione dopo contrasto, ben misurabile alla TC. Queste lesioni richiedono nella maggioranza dei casi un intervento chirurgico, poiché potenzialmente maligne. Questa categoria comprende le cisti emorragiche compilate o infette, il nefroma cistico multiloculare ed i tumori cistici. La diagnosi certa è possibile solo all'esame istologico, poiché l'aspetto macroscopico non consente un giudizio sufficiente
IV	Lesioni cistiche che presentano aspetti TC o US molto simili a quelli delle lesioni di Categoria III, ma evidenti segni di malignità con impregnazione plurifocale della parte e/o dei setti. Queste lesioni richiedono sempre una asportazione chirurgica

Tuttavia, esistono delle difficoltà nel distinguere sempre le lesioni di Tipo “2F” (non chirurgiche) da quelle di Tipo 3, che nella maggioranza dei casi richiedono un intervento (17,18).

Benjaminov et al. in uno studio retrospettivo eseguito su 36 lesioni cistiche consecutive, studiate mediante TC, hanno trovato 21 carcinomi cistici ed 11 cisti benigne. Tutti i carcinomi cistici presentavano un *contrast-enhancement* dei setti o dei noduli parietali e la sensibilità e specificità nella diagnosi di malignità erano rispettivamente del 83% (95% CI: 65-93%) e del 82% (95% CI: 56-94%) (19).

In un recente studio prospettico di Ascenti et al. è stato dimostrato che l'impiego dei mezzi di contrasto in ecografia (CEUS) consente di ottenere risultati diagnostici analoghi a quelli che si hanno con la TC con contrasto, nella differenziazione delle lesioni cistiche renali di diverso tipo. Essi hanno osservato una concordanza tra CEUS e CT nella valutazione della vascolarizzazione di 0.77, con $p < 0.001$ (20).

La caratterizzazione delle lesioni solide risulta ancora più complessa, anche se recentemente sono stati proposti alcuni criteri morfologici e di impregnazione contrastografica delle lesioni solide che consentirebbero di distinguere il carcinoma a cellule chiare dal carcinoma papillifero, che, a parità di stadio, presenta una migliore prognosi.

Kim et al. riportano i risultati di uno studio retrospettivo su 110 pazienti 76 con carcinoma a cellule chiare, 19 con carcinoma papillifero, 13 con carcinoma cromofobo e 2 con carcinoma dei tubuli collettori. Nel carcinoma renale si osserva un più intenso *enhancement* che nelle altre varietà istologiche ($p < 0.05$), con valori di 106 ± 48 UH nella fase cortico-midollare e di 62 ± 25 UH nella fase escretoria. Sensibilità e specificità nella differenziazione tra carcinoma convenzionale e le altre varietà erano del 74 e del 100%, quando veniva utilizzato il valore di 84 UH come *cut-off* in fase cortico-midollare. Sensibilità e specificità erano invece del 84 e 91%, quando veniva utilizzato il *cut-off* di 44 UH in fase escretoria. Mentre il carcinoma cromofobo presenta nel 69% un *contrast-enhancement* omogeneo, il carcinoma tradizionale, papillifero e dei dotti collettori presentano un'impregnazione eterogenea o prevalentemente periferica nel 84, 74 e 100%. Gli altri parametri come le calcificazioni e le alterazioni perirenali non sono utili per una differenziazione istologica preparatoria (21).

Ruppert-Kohlmayr et al., utilizzando un protocollo TC multifasico fortemente standardizzato e normalizzando i valori ottenuti tenendo

conto del peso del paziente, hanno osservato che è possibile ottenere differenziazione tra carcinoma a cellule chiare e carcinoma papillifero con un'accuratezza del 95.7% nella fase cortico-midollare e del 94.8% nella fase parenchimografica (22).

Lo studio ha dimostrato un più elevato *contrast-enhancement* nel carcinoma classico durante la fase cortico-midollare associato ad un maggiore *washout* nella fase parenchimografica. Nel carcinoma papillifero, l'*enhancement* è più basso nella fase cortico-midollare ed aumenta nella fase parenchimografica.

Risultati simili sono riportati anche da Sheir et al., in uno studio condotto su 87 pazienti mediante TC. Utilizzando questi criteri quantitativi ed in parte anche morfologici potrebbe essere attualmente possibile differenziare le diverse varietà istologiche di carcinoma renale con buon livello di accuratezza (23).

L'unica lesione espansiva renale nella quale è possibile avere una caratterizzazione pre-operatoria molto precisa in oltre il 90% dei casi è rappresentata dall'angiomiolipoma (AML) (12). La TC e soprattutto, la RM con la tecnica della soppressione del grasso, consentono di ottenere una sensibilità del 95% e specificità del 99%, quando vengono identificate aree a densità adiposa nel contesto della massa studiata. Il problema diagnostico differenziale si pone solo nei rari AML privi di tessuto adiposo, che si comportano all'*imaging* come masse solide non differenziabili dai tumori maligni (24).

Gli oncocitomi, che sono il secondo tumore benigno in ordine di frequenza, non possono essere diagnosticati in fase pre-operatoria ed un sospetto diagnostico può essere posto solo in presenza di una cicatrice centrale, che non si impregna di contrasto neppure nelle fasi tardive. Questa cicatrice risulta però osservabile solo nel 40% circa degli oncocitomi e le aree di necrosi possono simulare un quadro analogo (25,26).

5.3 Stadiazione

La stadiazione del tumore renale è stata fatta per molti anni sulla base della classificazione di Robson, introdotta negli anni '60 ed è molto più semplice della stadiazione secondo il sistema TNM che è stato introdotto solo nel 1978 e rivisto nel 1987, 1997 e 2002. Il sistema TNM risulta comunque più accurato ed ha maggiore valore prognostico, in quanto sottolinea l'importanza delle dimensioni del tumore e l'interessamento della vena cava inferiore (27) (vedi cap. 3).

Gli elementi che caratterizzano lo stadio e che possono essere evidenziati con le metodiche d'*imaging* sono:

- a) dimensioni del tumore;
- b) presenza di pseudocapsula;
- c) estensione del tumore nel tessuto adiposo perirenale;
- d) estensione al di fuori della fascia di Gerota;
- e) presenza o meno di trombosi della cava inferiore;
- f) adenopatie perirenali e retroperitoneali;
- g) presenza di metastasi polmonari;
- h) presenza di metastasi a livello di altri organi.

Dimensioni

Dimensioni o volume del tumore possono essere determinate con precisione dalla TC, RM o US (28). Le ricostruzioni tridimensionali e l'impiego di specifici algoritmi consentono di ottenere valori molto simili a quelli dell'anatomia patologica, utilizzando la TC o la RM. Meno precisi i dati ottenuti con gli US. Le dimensioni possono essere valutate dal diametro assiale massimo, dall'area trasversale massima oppure dal volume, partendo dai tre diametri. Il calcolo del volume, sarebbe sicuramente la metodica migliore dal punto di vista teorico per calcolare il tempo di raddoppiamento oppure la riduzione volumetrica sotto terapia; poiché il volume è calcolato da tre misurazioni tra loro indipendenti, il calcolo è soggetto ad una maggiore variabilità rispetto a quella che si ha con la semplice definizione del diametro trasverso massimo. Anche in oncologia, questo diametro è proposto e rientra nell'ambito dei criteri per la valutazione della risposta terapeutica dei tumori solidi.

Non esiste univocità in letteratura nel valutare la malignità di un tumore renale sulla base delle sue dimensioni.

Hsu et al. hanno evidenziato che tumori renali di dimensioni < 3 cm hanno presentato un comportamento aggressivo nel 38% dei pazienti studiati, indipendentemente dalla presenza di una sintomatologia clinica (29).

Invece, secondo Schlomer et al. tumori renali T2 sintomatici avevano un più elevato grado di malignità rispetto alle forme asintomatiche od incidentali (78.4% vs 40.9, $p=0.012$) (30).

Pseudocapsula

In numerosi tumori renali è possibile identificare una pseudocapsula, che ha richiamato l'attenzione degli urologi, soprattutto recentemente in previsione di una chirurgia limitata *nephron-sparing* in pazienti con lesioni piccole e con parenchima controlaterale normale. Anche se questa pseudocapsula non è riportata nel sistema di classificazione TNM, essa potrebbe rivestire un ruolo importante nella selezione dei pazienti da sottoporre a terapia conservativa. Il carcinoma renale non è provvisto di una vera capsula istologica. Generalmente, si tratta di tessuto parenchimale compresso associato ad una reazione fibrotica (31). In genere, quest'ultima continua con dei setti fibrosi, che si approfondano nella neoplasia. Quando il tumore renale si accresce, il tessuto fibroso dello stroma renale viene stimolato e finisce per circondare il tumore ostacolandone l'ulteriore crescita. Il diverso spessore della pseudocapsula può essere spiegato dalla velocità di sviluppo del tessuto fibrotico, per cui nei tumori ad accrescimento più lento lo spessore di questa pseudocapsula fibrotica è maggiore come espressione di un'iperplasia reattiva. È stato dimostrato che i tumori con pseudocapsula sono in genere di grado istologico più basso, crescono più lentamente e danno meno frequentemente metastasi. La sensibilità della TC nell'identificazione della pseudocapsula è relativamente bassa. Attualmente, la RM rappresenta la metodica più performante. Roy et al. hanno dimostrato con la RM una pseudocapsula ipointensa nelle sequenze pesate in T2 nel 90% dei pazienti con carcinoma renale (21/23 pazienti). La presenza della pseudocapsula consente di separare i tumori allo stadio T1/T2 dai T3a, con un'accuratezza del 93% (32).

Estensione nel tessuto adiposo perirenale

L'infiltrazione neoplastica del tessuto adiposo perirenale (T3a) è difficilmente differenziabile dalle strie dovute all'edema perirenale aspecifico, dalla ectasia vascolare o dai fenomeni di fibrosi dovuti a pregressa patologia renale. La TC ad alta risoluzione, usando spessori di strato di 1 mm, può evidenziare delle strie perirenali con una sensibilità del 96%, specificità del 93% ed accuratezza del 95%, anche se i falsi positivi costituiscono un problema non risolvibile (33).

La RM ha dimostrato un elevato valore predittivo negativo nel dimostrare il non interessamento del tessuto adiposo perirenale e quindi, risulta molto utile nei casi in cui si prevede un intervento limitato o conservativo (34).

La differenziazione tra striatura perirenale di natura neoplastica o non, impossibile con l'*imaging*, non riveste peraltro un valore determinante, poiché nella nefrectomia radicale si realizza l'asportazione del rene *in toto* e del grasso perirenale.

La diagnosi di malattia allo stadio T3a risulta comunque critica, quando si pianifica una terapia *nephron-sparing*.

L'estensione alla ghiandola surrenale omolaterale è considerata come una lesione allo stadio T3a.

La TC ha dimostrato un valore predittivo negativo del 100% nella identificazione di un interessamento della ghiandola surrenale (35).

Estensione nella vena renale e nella vena cava inferiore

Il tumore renale al momento della diagnosi presenta un'estensione nella vena renale nel 20% dei casi e nella vena cava inferiore nel 10% (36).

Dal punto di vista della pianificazione chirurgica, deve essere identificato non solo l'interessamento della vena renale e della cava inferiore, ma soprattutto l'estensione cefalica del trombo. Infatti, sulla base dell'estensione il chirurgo può pianificare un intervento solo per via addominale oppure toraco-addominale o, quando il trombo raggiunge l'atrio destro, programmare anche un intervento sul cuore.

La TC dinamica è attualmente la metodica più usata per identificare il trombo cavale. Le possibilità diagnostiche però sono condizionate dalla tecnica usata, che riguarda la velocità di iniezione del contrasto e la fase temporale per l'assunzione delle scansioni. La TC multistrato ha dimostrato un'accuratezza diagnostica simile alla RM con una sensibilità del 85-91% (37).

La metodica può porre dei problemi nei pazienti con insufficienza renale, non collaboranti o per artefatti dovuti al flusso sanguigno.

Devono essere sempre ricercate le anomalie venose ed in particolare, la vena renale sinistra retroaortica e la vena renale sinistra circumaortica, in quanto la loro presenza condiziona la terapia chirurgica.

La RM ha dimostrato una sensibilità nell'identificazione e definizione dell'estensione del trombo cavale, con una percentuale dal 83% al 100%. Con le apparecchiature più recenti la sensibilità media è del 90-100% ed alquanto più sensibile della TC nella definizione dell'estensione craniale del trombo (38).

Esistono alcuni problemi anche utilizzando la RM, che si riscontrano nel caso di tumori renali voluminosi che comprimono la vena cava inferiore oppure artefatti, legati alle variazioni del flusso per fenomeni

di accelerazione o turbolenza. In questi casi, l'uso di mezzo di contrasto può risultare particolarmente utile.

La RM risulta particolarmente utile nel differenziare i trombi ematici, che presentano bassa intensità di segnale, dai trombi neoplastici che presentano segnale ad intensità intermedia (39).

La RM non è in genere necessaria, quando l'esame TC risulta correttamente eseguito e la vena cava inferiore ben definita.

L'eco-color-Doppler ha dimostrato una buona capacità nella definizione dell'estensione del trombo cavale (40). In un solo lavoro su 60 pazienti, l'eco-color-Doppler si è dimostrata più accurata della TC (41).

La cavografia ha una sensibilità tra l'85% e 100% simile a quella della RM (40). Attualmente essa viene raramente impiegata per l'elevata sensibilità della TC o RM.

L'angiografia non risulta utile per lo studio del trombo cavale ed il suo ruolo risulta per lo più circoscritto ai casi di voluminosi tumori sanguinanti o inoperabili, per eseguire un'embolizzazione pre-operatoria o palliativa.

Linfonodi perirenali e retroperitoneali

La TC e la RM presentano, in pratica, una sensibilità sovrapponibile nell'identificazione dei linfonodi e risultano comunque, nettamente superiori agli US (42,43). Tuttavia, tutte le metodiche d'*imaging* risultano limitate nell'identificazione delle metastasi ai linfonodi e quindi nella definizione del parametro N, in quanto l'unico criterio utilizzabile sono le dimensioni dei linfonodi accertati.

La sensibilità risulta maggiore quanto più grandi risultano i linfonodi. Attualmente, non esistono mezzi di contrasto linfotropi che consentano di scoprire metastasi in linfonodi di volume normale.

La specificità dell'*imaging* è molto bassa, in quanto il 50% dei linfonodi ingranditi, all'esame istopatologico risultano di tipo iperplastico od infiammatorio.

Questo spiega la scarsa correlazione tra l'N valutato con RM e con studio anatomo-patologico, come dimostrato dallo studio di Ergen et al. (44).

Invasione degli organi adiacenti (Stadio T4M0)

L'interessamento degli organi adiacenti con superamento della fascia del Gerota è un elemento importante nella pianificazione chirurgica. Gli organi o le strutture più spesso interessate sono fegato, diaframma,

muscolo psoas, pancreas ed intestino. La TC e la RM presentano una sensibilità e specificità superiore al 90%, anche se talvolta risulta impossibile stabilire se la mancanza di un piano adiposo di clivaggio tra tumore ed organo adiacente sia espressione di un semplice contatto anatomico oppure di un'infiltrazione vera (45). Le ricostruzioni multiplanari possono essere utili, ma non sempre risolutive.

Anche l'angiografia non si è dimostrata risolutiva, poiché il tumore può ricevere vasi nutritizi dagli organi adiacenti senza che il tumore sia già diventato invasivo.

Metastasi a distanza

Il polmone è la sede più frequente e precoce di metastasi nei pazienti con tumore renale. Il radiogramma del torace è ritenuto indispensabile in tutti i casi, mentre la TC del polmone è ancora controversa. Nei tumori di dimensioni < 3 cm, il rischio di metastasi è così basso per cui molti ritengono la TC non necessaria (46). Poiché il rischio di metastasi aumenta con il diametro della lesione, l'indirizzo accettato quasi ovunque è quello di una TC del torace. Se lesioni sospette vengono evidenziate già sul radiogramma del torace, la TC viene comunque eseguita per definire meglio il numero, dimensioni e localizzazioni delle lesioni secondarie.

La TC dell'addome inferiore non trova indicazioni, in quanto non si rilevano lesioni correlate al tumore primitivo.

La scintigrafia ossea non trova indicazioni nei soggetti asintomatici, mentre deve essere eseguita nei casi di dolori ossei, aumento non giustificato della fosfatasi alcalina od in presenza di tumori molto voluminosi (47).

Anche la RM e la TC cerebrale non sono giustificati nei soggetti asintomatici, ma solo quando sono presenti segni neurologici od in pazienti con metastasi in altri organi.

La PET con FDG non trova applicazioni routinarie nella stadiazione del tumore renale per bassa sensibilità diagnostica, anche se in taluni casi può identificare metastasi inaspettate in soggetti ad alto rischio o per identificare delle recidive nella loggia renale dopo nefrectomia radicale (7,8).

5.4 Sorveglianza o *follow-up* dopo terapia

Il ruolo dell'*imaging* nella sorveglianza dei pazienti trattati per tumore renale risente delle medesime incertezze delle raccomandazioni cliniche. Non esistono linee guida in quanto i dati che si possono raccogliere dalla letteratura si basano su studi osservazionali e non su ricerche randomizzate.

Sulla base dei dati provenienti dalla revisione delle casistiche comprendenti pazienti in *follow-up*, si può affermare, in maniera abbastanza sicura, che una percentuale di soggetti con metastasi beneficerà di una terapia medica o chirurgica, con migliore sopravvivenza rispetto ai non trattati. Da questa constatazione emerge una chiara indicazione della necessità di una sorveglianza di tutti i pazienti trattati per carcinoma renale, indipendentemente dalla modalità di trattamento.

Il ruolo dell'*imaging* emerge dalle seguenti osservazioni:

- a) l'incidenza globale delle metastasi dopo chirurgia è del 40% circa ed è correlata con il *grading* del tumore e lo stadio
- b) la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con metastasi è migliore in quelli trattati rispetto a quelli non trattati
- c) la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti operati per metastasi polmonari solitaria o poco numerose è del 24-60%
- d) risultati simili sono stati osservati anche in caso di metastasi addominali, ossee e cerebrali.

Questi dati epidemiologici indicano chiaramente che la sorveglianza post-operatoria è raccomandata in quanto consente di identificare anticipatamente le recidive locali, le metastasi e quindi, d'impostare una strategia terapeutica che consenta un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita.

Non esistono linee guida sull'uso dell'*imaging* nel *follow-up* né per quanto riguarda la frequenza delle indagini né per la metodica impiegata.

Sono stati proposti protocolli di *follow-up* da parte di centri uro-oncologici che prevedono, oltre alla sorveglianza clinica e bioumorale, anche esami radiologici.

I protocolli di sorveglianza post-chirurgica hanno lo scopo di studiare le sedi più frequenti di metastasi, tenendo presente il tempo medio della loro comparsa.

Le metastasi polmonari sono le più frequenti e la loro incidenza è legata allo stadio della malattia. Esse vengono per lo più diagnosticate

sulla base dell'integrazione dei dati clinici e radiologici. Le metastasi addominali e linfonodali sono molto spesso asintomatiche e vengono diagnosticate con la TC. Le metastasi ossee e cerebrali sono in genere diagnosticate sulla base dei sintomi clinici e confermate dall'*imaging*. I dati della letteratura dimostrano in maniera evidente che il polmone e gli organi addominali sono le sedi più comuni di metastatizzazione del carcinoma renale e che la loro incidenza è strettamente dipendente dallo stadio iniziale del tumore.

Circa la metà dei lavori analizzati propone che nei pazienti con tumori pT1-T2 venga eseguito un esame radiologico del torace ogni 6 mesi per i primi 3 anni ed annuale in seguito (48-50). Altri studi raccomandano un Rx del torace ogni anno (51-53). Tutti gli studi concordano sul fatto che nei pazienti con tumore allo stadio pT3, l'esame del torace deve essere eseguito ogni 6 mesi per i primi 3 anni e poi annualmente.

In molti centri, la TC del torace viene sempre più spesso raccomandata per la sua elevata *performance* diagnostica e per la rapidità di esecuzione con i nuovi apparecchi multistrato, mentre esistono ancora delle discordanze per quanto riguarda la TC addominale.

In 3 studi su 8 viene raccomandata la TC addominale anche in tutti i pazienti con tumore pT2 ed in tutti i casi di malattia allo stadio pT3a-b (51,52,54).

Non tutti sono d'accordo su queste raccomandazioni, in quanto i benefici per i pazienti sarebbero troppo limitati e l'*imaging* dovrebbe essere impiegato solo nei pazienti con sintomi o test ematici positivi (4). Sono però riportate casistiche che dimostrano che il 9% delle metastasi addominali è stata diagnosticata solo sulla base della TC, in quanto asintomatiche (52).

Oggetto di discussione è anche l'intervallo di tempo in cui eseguire la TC addominale. Alcuni propongono due sole indagini a 2 e 5 anni per i soggetti a basso rischio, mentre altri consigliano l'esame ogni 6 o 12 mesi in tutti i pazienti ad alto rischio (55) (vedi flow-chart).

La TC addominale viene consigliata nei tumori pT3a-b ogni 6 mesi o 12 mesi per 2 o 3 anni ed in seguito, controlli annuali o biennali.

Queste incertezze e discordanze sul ruolo dell'*imaging* dopo terapia richiedono pertanto l'esecuzione di studi randomizzati e multicentrici. Sicuramente, l'*imaging* attuale riveste un ruolo importante nella scoperta precoce delle recidive e delle metastasi soprattutto

polmonari, addominali e linfonodali, spesso scoperte in soggetti privi di sintomi clinici e/o laboratoristici.

La UCLA, sulla base della stratificazione del rischio di recidiva, valutata con il sistema TNM, il *grading* secondo Fuhrman ed il *performance status* secondo l'ECOG, ha proposto il seguente protocollo (56):

a) **Pazienti a basso rischio:**

- TC del torace annuale per 5 anni
- TC addominale a 2 e 4 anni
- Dopo i 5 anni non più controlli

b) **Pazienti a rischio intermedio:**

- TC del torace ogni 6 mesi per i primi 3 anni e quindi annuale fino a 10 anni di *follow-up*
- TC addominale dopo 1 anno e poi ogni 2 anni fino a 10 anni

c) **Pazienti ad alto rischio:**

- TC del torace ogni 6 mesi per 3 anni e poi ogni anno fino a 10 anni (come nel gruppo a rischio intermedio)
- TC addome ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annuale dal 2° al 5°, quindi ogni 2 anni fino al 10°.

Il protocollo prevede che il radiogramma del torace può essere alternato alla TC del torace.

La TC del torace sembra più utile del radiogramma diretto, anche se mancano studi prospettici che dimostrino in maniera inequivocabile questa affermazione, per poter introdurre la TC del torace in tutti i protocolli di *follow-up*.

Negli ultimi anni sono state impiegate sempre più spesso terapie alternative alla nefrectomia radicale quali l'enucleazione, l'enucleoresezione, le terapie ablative percutanee o laparoscopiche, eseguite in pazienti selezionati. Pur non esistendo raccomandazioni precise, la sorveglianza post-trattamento non varia da quella seguita dopo nefrectomia radicale. Uno studio recente dimostra una sopravvivenza sovrapponibile nei soggetti sottoposti a *nephron-sparing surgery* ed a nefrectomia radicale in assenza di una maggiore incidenza di recidive locali (57).

La TC addominale è sicuramente la metodica più impiegata, ma poiché richiede l'uso di mezzi di contrasto nefrotossici, essa può presentare delle limitazioni legate a cause predisponenti quali il diabete, la nefrosclerosi, il rene unico. In questi casi, l'alternativa può essere rappresentata dalla RM senza contrasto o con contrasto e

l'ecografia con mezzo di contrasto, che non presenta controindicazioni, ma che risulta ancora poco impiegata.

Nei pazienti con sindromi ereditarie associate a tumori renali (VHL, sclerosi tuberosa, carcinoma renale papillifero) non esistono raccomandazioni o linee guida. Poiché si è visto che questi tumori presentano in genere una scarsa tendenza a sviluppare delle metastasi finché la massa risulta < 3 cm, le indicazioni sono di una TC addominale ad intervalli di 2-3 anni per le forme istologicamente poco aggressive e di 3-6 mesi per le forme istologicamente aggressive.

I pazienti con *end-stage renal disease* in dialisi (ESRD) presentano una maggiore probabilità a sviluppare tumori renali ed i benefici derivanti dallo *screening* sistematico sono ancora oggetto di discussione. Benché la TC sia più sensibile degli US nel *follow-up* di questi pazienti, gli US con mezzo di contrasto e la RM sono le metodiche alternative più comunemente impiegate.

BIBLIOGRAFIA

1. Tammela TL, Leinonen AS, Kontturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25(4):283-6
2. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989 Mar; 170(3 Pt 1):699-703
3. Zagoria RJ, Dyer RB, Wolfman NT, Hinn GC, Chen YM. Radiology in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Crit Rev Diagn Imaging* 1990; 31(1):81-115
4. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J, Hammers L, Taylor C, Rosenfield AT. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. *Radiology* 1988 Nov; 169(2):363-5
5. Holmberg G, Hietala SO, Ljungberg B. A comparison of radiologic methods in the diagnosis of renal mass lesions. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22(3):187-96

6. Kirkali Z, Esen AA, Pirnar T, Akan G. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1994; 26(6):615-9
7. Bender H, Schomburg A, Albers P, Ruhlmann J, Biersack HJ. Possible role of FDG-PET in the evaluation of urologic malignancies. *Anticancer Res* 1997 May-Jun; 17(3B):1655-60
8. Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, Kanvinde MH, Rice TW, Novick AC, Mekhail TM, Olencki TE, Elson P, Bukowski RM. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1; 21(21):3995-4000
9. Francis IR. Detection, staging and surveillance in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2006 Nov 8; 6:168-74
10. Kitamura H, Fujimoto H, Tobisu K, Mizuguchi Y, Maeda T, Matsuoka N, Komiyama M, Nakagawa T, Kakizoe T. Dynamic computed tomography and color Doppler ultrasound of renal parenchymal neoplasms: correlations with histopathological findings. *Jpn J Clin Oncol* 2004 Feb; 34(2):78-81
11. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (≤ 3 cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996 Mar; 198(3):785-8
12. Simpson E, Patel U. Diagnosis of angiomyolipoma using computed tomography-region of interest ≤ -10 HU or 4 adjacent pixels ≤ -10 HU are recommended as the diagnostic thresholds. *Clin Radiol* 2006 May; 61(5):410-6
13. Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99(5b):1217-22
14. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal masses: quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology* 2002; 224:695-700
15. Heidenreich A, Ravary V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; 22:307-315
16. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158:1-10
17. Ooi GC, Sagar G, Lynch D, Arkell DG, Ryan PG. Cystic renal cell carcinoma: radiological features and clinico-pathological correlation. *Clin Radiol* 1996 Nov; 51(11):791-6
18. Suh M, Coakley FV, Qayyum A, Yeh BM, Breiman RS, Lu Y. Distinction of renal cell carcinomas from high-attenuation renal

- cysts at portal venous phase contrast-enhanced CT. *Radiology* 2003 Aug; 228(2):330-4
19. Benjaminov O, Atri M, O'Malley M, Lobo K, Tomlinson G. Enhancing component on CT to predict malignancy in cystic renal masses and interobserver agreement of different CT features. *AJR* 2006; 186:665-672
 20. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G et al. Complex Cystic Renal Masses: Characterization with contrast-enhanced US. *Radiology* 2007; 243:158-165
 21. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR* 2002; 178:1499-506
 22. Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz M, Meissnitzer T, Ruppert G. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *AJR* 2004; 183:1387-1391
 23. Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, El-Baz M, Shaaban AA. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *Am J Urol* 2005; 174:451-455
 24. Kim JK, Park SY, Shon JH, Cho KS. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology* 2004 Mar; 230(3):677-84
 25. Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, McCarthy WF, Davis CJ Jr. Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology* 1993 Mar; 186(3):693-6
 26. Licht MR. Renal adenoma and oncocytoma. *Semin Urol Oncol* 1995 Nov; 13(4):262-6
 27. Reznick RH. Imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 1996; 6(2):120-8
 28. Zagoria RJ, Wolfman NT, Karstaedt N, Hinn GC, Dyer RB, Chen YM. CT features of renal cell carcinoma with emphasis on relation to tumor size. *Invest Radiol* 1990 Mar; 25(3):261-6
 29. Hsu RM, Chan DY, Siegelman SS. Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Mar; 182(3):551-7
 30. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Venkatesh R, Bhayani SB. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J Urol* 2006; 176:1317-1320
 31. Wagner BJ. The kidney: radiologic-pathologic correlation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:13-28

32. Roy C, El Ghali S, Buy X et al. Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging: a retrospective study. *AJR* 2005; 184:113-120
33. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Pediconi F, Danti M, Passariello R. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *Am J Roentgenol* 2003; 180:1271-1277
34. Walter C, Kruessell M, Gindele A, Brochhagen HG, Gossmann A, Landwehr P. Imaging of renal lesions: evaluation of fast MRI and helical CT. *Br J Radiol* 2003 Oct; 76(910):696-703
35. Hallscheidt P, Wagener N, Gholipour F, Aghabozorgi N, Dreyhaupt J, Hohenfellner M, Haferkamp A, Pfitzenmaier J. Multislice computed tomography in planning nephron-sparing surgery in a prospective study with 76 patients: comparison of radiological and histopathological findings in the infiltration of renal structures. *J Comput Assist Tomogr* 2007 Jan-Feb; 31(1):164
36. Takahashi S, Ueda J, Furukawa T, Higashino K, Tsujihata M, Itatani H, Narumi Y, Nakamura H. Renal cell carcinoma: preoperative assessment for enucleative surgery with angiography, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996 Nov-Dec; 20(6):863-70
37. Heidenreich A, Ravary V, European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov; 22(5):307-15
38. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM. Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int* 2005 Aug; 96(3):291-5
39. Semelka RC, Shoenut JP, Magro CM, Kroeker MA, MacMahon R, Greenberg HM. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993 Jul-Aug; 3(4):597-602
40. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 2004; 72(2):129-34
41. Spahn M, Portillo FJ, Michel MS, Siegsmond M, Gaa J, Alken P, Jünemann KP. Color Duplex sonography vs. computed

- tomography: accuracy in the preoperative evaluation of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2001 Sep; 40(3):337-42
42. Ueda T, Nishitani H, Kudo H. Comparison of angiography and computed tomography using new morphologic criteria in staging of renal cell carcinoma. *Urology* 1988 Nov; 32(5):459-64
 43. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, Coppenrath E, Degenhart C, Graser A, Scherr M, Reiser MF. Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2007 Sep; 17(9):2268-77
 44. Ergen FB, Hussain HK, Caoili EM et al. MRI for preoperative staging of renal cell carcinoma using the 1997 TNM classification: comparison with surgical and pathologic staging. *AJR* 2004; 182:217-225
 45. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Jan; 148(1):59-63
 46. Yamashita Y, Takahashi M, Watanabe O, Yoshimatsu S, Ueno S, Ishimaru S, Kan M, Takano S, Ninomiya N. Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation. *Radiology* 1993 Dec; 189(3):925
 47. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6282S-6289S
 48. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the follow up of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995; 154:28-31
 49. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T et al. Follow up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999; 84:405-411
 50. Mickish G, Carballido J, Hellsten S et al. for the European Association of Urology. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2001; 40:252-255
 51. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for follow up after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157:2067-2070
 52. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA et al. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159:1163-1167

53. Stepheson AJ, Chetner MP, Rourke K et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol* 2004; 172:58-62
54. Uzzo RG, Novick AC. Surveillance strategies following surgery for renal cell carcinoma. In: Belldgrun A, Ritchie AWS, Figlin RA, Ed. Renal and adrenal tumors: biology and management. *New York: Oxford University Press* 2003:324-330
55. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007; 51:1490-1501
56. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005; 174:466-472
57. Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of pT1a renal cell carcinoma. Our 20-year experience. *Eur Urol* 2006, 50:1263-1271

6.0 TERAPIA DELLA MALATTIA LOCALIZZATA

6.1 Nefrectomia radicale

Principi di radicalità oncologica ed indicazioni alla nefrectomia radicale

Nel 1969, Robson pubblicò quello che è stato considerato il più influente e più citato articolo sui tumori del rene nella letteratura urologica (1). Questo studio retrospettivo condotto su 88 pazienti affetti da tumore a cellule renali e sottoposti a nefrectomia radicale evidenziò l'efficacia, in termini di sopravvivenza, della chirurgia radicale rispetto alla nefrectomia semplice; vennero così introdotti i principi fondamentali di radicalità oncologica, per un corretto trattamento dei pazienti affetti da tumore del rene: essi includono la legatura precoce dei vasi renali, prima dell'arteria e poi della vena, per minimizzare il rischio della disseminazione di emboli tumorali per via vascolare, l'asportazione del rene e del surrene *en bloc*, mantenendo la fascia di Gerota integra e la linfadenectomia estesa, che include i linfonodi para-aortici e para-cavali dal diaframma all'incrocio con i vasi iliaci. Le ragioni di un intervento così esteso, erano giustificate anche dal fatto che, all'epoca, i tumori renali si presentavano prevalentemente come grosse masse, con la triade sintomatologica composta da dolore al fianco, macroematuria e massa palpabile, e la stadiazione, basata su urografia venosa ed angiografia, era difficile ed approssimativa. Ancora oggi, tale approccio è considerato il *gold standard* di riferimento nel trattamento dei tumori del rene, in assenza di terapie mediche e radioterapiche efficaci. Tuttavia, con l'introduzione ed il diffuso utilizzo dell'ecografia e della TC, agli inizi degli anni '80 si è assistito ad un cambiamento della storia naturale del tumore, con una diagnosi sempre più precoce e questo ha portato alla progressiva affermazione della chirurgia conservativa, inizialmente riservata alle situazioni di necessità, anche per tumori renali di piccole dimensioni ed in presenza di un rene controlaterale normale. Attualmente, per i tumori renali < 4-5 cm, localizzati e singoli, la nefrectomia radicale è considerata un *overtreatment*, mentre risulta indicata la chirurgia conservativa (2).

La nefrectomia radicale rimane il trattamento di scelta per neoplasie di dimensioni > 4-5 cm, localmente avanzate od in presenza di trombosi

venosa (T1b-T4), per le forme multifocali ed in alcuni casi di neoplasia localizzata in sede centrale o intraparenchimale, in cui la chirurgia conservativa può risultare oncologicamente controindicata e di difficile esecuzione tecnica (2,3).

A partire dagli anni '90, si è affermata la nefrectomia radicale laparoscopica che ha dimostrato, per le malattie organo-confinata, di essere paragonabile alla nefrectomia radicale a cielo aperto sul piano oncologico e delle complicanze, offrendo però i vantaggi classici della mininvasività: riduzione del dolore post-operatorio, rapido recupero, minor tempo di ospedalizzazione e pertanto, è diventata la tecnica di riferimento nei tumori localizzati (T1-T2) (2,4). La nefrectomia radicale a cielo aperto rimane attualmente il *gold standard* terapeutico nei tumori di dimensioni > 7-10 cm, localmente avanzati, in presenza di trombosi venosa, infiltrazione degli organi perirenali e metastasi linfonodali (N1-N2) (1-6).

Vie di accesso per la nefrectomia radicale

La scelta dell'incisione e della via di accesso per eseguire una nefrectomia radicale a cielo aperto dipende da vari fattori, tra cui dimensioni e sede del tumore, presenza di trombosi cavale, di patologie associate, necessità di eseguire una linfadenectomia ed infine, dall'*habitus* ed i precedenti interventi del paziente; è infatti, in base a questi fattori, che viene scelta un'aggressione al tumore per via transperitoneale o extraperitoneale (2,6,7,8).

Le vie di accesso si dividono essenzialmente in *transperitoneali anteriori*, *toracoaddominali* (toraco-freno-laparotomie) e *extra-peritoneali lombotomici* (7-10).

Gli accessi *transperitoneali anteriori* sono rappresentati dall'incisione sottocostale monolaterale, sottocostale bilaterale tipo *chevron*, a lembo epigastrico sottocostale secondo Giuliani et al. e da quella crociata tipo Mercedes. In caso di necessità, è possibile ampliare l'incisione addominale anche a livello toracico mediante una sternotomia (incisione a Y rovesciata secondo West) (7-10). Questi accessi offrono un ottimo campo chirurgico, con un'esposizione alla luce eccellente, grazie anche al loro effetto autodivaricante, in particolare per quanto riguarda l'incisione a lembo epigastrico sottocostale. Inoltre, questi accessi transperitoneali anteriori consentono un immediato controllo del peduncolo renale (necessario per eseguire la legatura precoce dell'arteria renale) e dei grossi vasi retroperitoneali e risultano indicati in presenza di masse di notevoli dimensioni, di trombosi cavale o in

previsione di una linfadenectomia retroperitoneale estesa. Infine, possono consentire un controllo simultaneo di entrambi i reni, in caso di neoplasia bilaterale. Tra gli accessi transperitoneali anteriori, è contemplata anche l'incisione mediana laparotomica, che però non offre un agevole accesso alla loggia renale ed è per questo, meno utilizzata per le neoplasie renali parenchimali rispetto agli accessi sopra menzionati, mentre risulta più utile per eseguire una nefroureterectomia per tumori uroteliali, poiché consente un buon dominio della pelvi. Gli svantaggi degli accessi transperitoneali anteriori sono rappresentati dal più lungo recupero post-operatorio a causa dell'ileo paralitico e dal rischio di laparocele, per cedimento della fascia. Infine, la sezione dell'11° nervo intercostale e del 12° sottocostale può causare *relaxatio* parietale, che può essere evitata utilizzando l'incisione a lembo epigastrico sottocostale mediante il risparmio dei nervi intercostali e la separazione dei fasci del muscolo traverso (7-11).

Gli accessi *toracoaddominali* prevedono un'incisione tra l'8^a e la 9^a costa, con l'apertura del torace e del diaframma e consentono un controllo contestuale della cavità toracica, della cavità peritoneale e dello spazio retroperitoneale; questi accessi possono risultare utili in caso di grosse masse renali del polo superiore destro ed in presenza di trombosi cavale sovraepatica, poiché consentono di accedere direttamente alla vena cava ed al peduncolo renale nello spazio retro epatico. Inoltre, in caso di metastasi sincrone consentono di eseguire una resezione polmonare contestuale. Comunque, questi accessi sono eseguiti di rado per la loro estrema invasività e per l'elevata morbidità polmonare: lesione al nervo frenico con paralisi diaframmatica, versamento pleurico ed emotorace (7-9).

Gli accessi *lombotomici extraperitoneali* possono essere sovracostali (al di sopra dell'11^a costa), sottocostali (al di sotto della 12^a costa) ed intercostali (tra l'11^a e la 12^a costa), a seconda dell'esposizione richiesta e possono prevedere la resezione della costa. Inoltre, l'incisione può essere condotta più anteriormente o più posteriormente, a seconda delle necessità ed è possibile trasformare il campo chirurgico in un campo transperitoneale, qualora risulti necessario (7-9). Questi accessi sono generalmente considerati meno invasivi degli accessi anteriori, perché consentono un più rapido recupero post-operatorio, ma non consentono un controllo immediato del peduncolo, specie in presenza di grosse masse e pertanto, sono generalmente indicati per eseguire una nefrectomia radicale per masse

di medie dimensioni. Questo tipo di accesso è preferibile in pazienti obesi ed in caso di precedenti interventi addominali, anche se sono gravati, rispetto agli accessi anteriori, da un maggiore dolore post-operatorio, rischio di pneumotorace, in caso di apertura della pleura ed incidenza di lombocele post-operatorio, in caso di sezione dei nervi intercostali (7-9).

Complicanze della nefrectomia radicale

La tipologia delle complicanze conseguenti alla nefrectomia radicale a cielo aperto dipende essenzialmente dal tipo di approccio eseguito e dal tipo di tumore da resecare (7-11).

Escludendo gli accessi toracoaddominali, durante i quali viene intenzionalmente creato uno pneumotorace, gli accessi lombotomici posteriori al di sopra dell'11^a costa comportano un rischio più elevato (2-10%) di pneumotorace rispetto agli accessi anteriori e pertanto, l'apertura della pleura deve essere sempre esclusa prima della chiusura della ferita, mediante iperinsufflazione ed irrigazione con acqua della ferita ed eventualmente, indagata con una lastra post-operatoria (7,12,13).

Le lacerazioni epatiche possono essere causate durante nefrectomie con accessi anteriori transperitoneali o toracoaddominali per tumori di destra; sono prevalentemente conseguenti a manovre di trazione o derotazione epatica e sono riparate in maniera conservativa nella maggior parte dei casi (2,7).

Le lacerazioni della milza sono relativamente frequenti (5-10%) con accesso anteriore transperitoneale per tumori a sinistra, in particolare per lesioni polari superiori e di grosse dimensioni e spesso, richiedono la splenectomia, qualora l'emorragia non venga controllata con metodi conservativi. Le lesioni del dotto pancreatico in corso di nefrectomia sinistra con accesso anteriore sono rare (< 1%), ma possono richiedere la resezione della coda del pancreas. Anche la semplice manipolazione del pancreas può causare una pancreatite acuta post-operatoria, che generalmente va incontro a risoluzione spontanea (2,7,11).

Le lesioni intestinali con accessi anteriori, di solito del colon e del duodeno, sono abbastanza rare ed accadono prevalentemente in presenza di grandi masse tumorali o per estesi fenomeni infiammatori o aderenziali (2,11).

L'emorragia post-operatoria severa (1-2%) può essere conseguente alla riapertura del peduncolo renale (molto rara e per lo più fatale) o al

sanguinamento di milza, fegato od intestino e possono necessitare di un reintervento.

La chilorrea e l'ascite chilosa sono complicanze rare (< 1%) della chirurgia renale e sono causate dalla lesione accidentale della cisterna chili e dei dotti linfatici maggiori, in particolare in corso di nefrectomia destra con accessi anteriori o toracoaddominali; il trattamento è conservativo e consiste nell'instaurare una dieta proteica alipidica ed eventualmente, una terapia con somatostatina (14).

Majeau et al. riportano una mortalità ed una morbidità post-operatoria dello 0.6% e del 29% rispettivamente, in 656 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale mediante un approccio anteriore transperitoneale sottocostale tra il 1986 ed il 1997 in un singolo Istituto; viene riportata un'incidenza dell'8% di lesioni spleniche e dell'1.8% di complicanze gastroenteriche (12).

In uno studio retrospettivo su 365 pazienti operati di nefrectomia radicale transaddominale con linfadenectomia retroperitoneale tra il 1970 ed il 1993, Giberti et al. riportano una mortalità peri-operatoria del 5.5% e del 9.1% in pazienti con trombosi cavale (5).

La maggior parte degli studi presenti in letteratura confrontano casistiche di nefrectomie radicali e nefrectomie parziali a cielo aperto, nell'ottica di una sempre maggiore affermazione della chirurgia parziale per tumori di piccole dimensioni. In un recente studio randomizzato di fase III, Van Poppel et al. hanno confrontato 268 nefrectomie parziali in elezione per lesioni < 5 cm in elezione e 273 nefrectomie radicali a cielo aperto: la nefrectomia radicale comporta un tasso di emorragie severe minore (1.2% vs 3.1%) ed un tasso paragonabile di complicanze pleuriche (9% per la chirurgia radicale vs 11% per la chirurgia parziale) e lesioni spleniche (0.4% in entrambi i gruppi) (15). In uno studio retrospettivo su 1.492 nefrectomie radicali e 189 nefrectomie parziali in elezione, Lau et al. hanno dimostrato un tasso di insufficienza renale post-operatoria a 10 anni maggiore nel gruppo sottoposto a nefrectomia radicale (22.4% vs 11.6%) (15). McKiernan et al., su una popolazione di 290 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale o nefrectomia parziale per lesioni < 4 cm, riportano una creatinina media post-operatoria significativamente superiore nel gruppo sottoposto a nefrectomia radicale (1.5 mg/dl vs 1.0 mg/dl) (16). Questi studi portano a concludere che, la chirurgia radicale presenta un tasso di complicanze perioperatorie lievemente minore della nefrectomia parziale, ma determina una peggiore qualità di vita per una maggior incidenza di insufficienza renale post-operatoria.

Il principale limite di questi studi è legato al fatto che la nefrectomia radicale e la nefrectomia parziale sono difficilmente paragonabili nella pratica clinica, soprattutto perché ognuna delle due tecniche chirurgiche ha ormai una ben definita collocazione in termini di indicazione (17-19).

Risultati oncologici della nefrectomia radicale

Dopo l'esperienza di Robson, che nel 1969 riportò una sopravvivenza cancro specifica di circa il 50% a 5 anni dopo nefrectomia radicale e linfadenectomia retroperitoneale per tumori di grosse dimensioni ed operati prevalentemente mediante un approccio toracoaddominale, molti studi hanno confermato la correttezza dei suoi principi di radicalità oncologica (1,2,19). In un lavoro retrospettivo condotto su 365 pazienti operati di nefrectomia radicale transaddominale con linfadenectomia retroperitoneale estesa tra il 1970 e il 1993, Giberti et al. riportano una sopravvivenza del 50% a 5 anni, del 35% a 10 anni e del 29% a 15 anni. Considerando solo i pN0M0 senza trombosi cavale, non è stata dimostrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza nei diversi stadi tumorali (pT1 vs pT2 vs pT3), quando trattati con una bonifica tumorale completa mediante nefrectomia radicale. Inoltre, nei pazienti con solo metastasi linfonodali ed in assenza di trombosi venosa o di metastasi alla diagnosi (pTxN+M0V0) è stata riportata un'elevata sopravvivenza (53% a 5 anni, 39% a 10 anni), paragonabile a quella dei pazienti con solo trombosi venosa (38% a 5 e 10 anni). Gli autori concludono che la chirurgia radicale offre un'elevata possibilità di cura qualora sia possibile una bonifica tumorale completa, ottenuta in particolare mediante una linfadenectomia estesa e/o tromboectomia completa (5). Comunque, va sottolineato come il ruolo curativo della linfadenectomia retroperitoneale per tumori renali non sia mai stato dimostrato da studi successivi.

Più recentemente, considerando casistiche con una maggiore incidenza di malattie a basso stadio, la sopravvivenza cancro-specifica risulta essere più alta che in passato e si aggira intorno al 75-95% per le malattie organo-confinato, al 65-80% in caso di infiltrazione della surrenale o del grasso perirenale, al 40-60% in caso di trombosi cavale, al 10-20% in caso di coinvolgimento linfonodale e fino al 5 % in caso di malattia metastatica (2,7,20).

In un'analisi retrospettiva condotta su 1.671 pazienti operati di nefrectomia radicale per neoplasia renale unilaterale tra il 1970 e il

2000, con un *follow-up* di 7 anni, Leibovich et al. riportano una sopravvivenza libera da metastasi dell'86% a 1 anno, del 74% a 5 anni e del 67% a 10 anni, identificando come principali fattori prognostici stadio, dimensioni e grado del tumore, presenza di metastasi linfonodali e di necrosi tumorale (21). In un recente lavoro retrospettivo su 706 pazienti affetti da tumore renale pT2, di cui il 97% operati di nefrectomia radicale tra il 1984 e il 2005 presso 9 centri accademici internazionali, Klatte et al. hanno riscontrato una sopravvivenza cancro-specifica del 70% a 5 anni e del 62% a 10 anni; inoltre, gli autori dimostrano che le dimensioni sono un fattore prognostico indipendente nei T2, essendo la sopravvivenza significativamente superiore per tumori ≤ 11 cm rispetto a tumori > 11 cm. (22) (vedi cap. 3). In una recente revisione di quasi 2.000 casi di tumori renali pT3-T4 operati di nefrectomia radicale tra il 1984 e il 2002 in 12 centri europei e con un *follow-up* medio di 4 anni, Ficarra et al. riportano una sopravvivenza specifica a 5 anni del 60% per i pT3a, del 46% per i pT3b, del 10% per i pT3c e del 12% per i pT4. Considerando però i diversi parametri prognostici presenti negli stadi T3 e T4, gli autori propongono una riclassificazione dei T3 e T4 in 3 nuove categorie: tumori con trombosi venosa o cavale sottodiaframmatica o infiltranti il grasso peritumorale, con una sopravvivenza del 61% a 5 anni, tumori con invasione surrenalica isolata o trombosi venosa o diaframmatici associati a invasione del grasso peritumorale con una sopravvivenza del 35% a 5 anni ed infine tumori con trombosi venosa associata a invasione del surrene o invasione della fascia del Gerota o trombosi sopradiaframmatica con una sopravvivenza del 12.9% a 5 anni, dimostrando l'inadeguatezza dell'attuale sistema TNM (23) (vedi cap. 2).

La correttezza dei principi di radicalità oncologica relativi al controllo locale della malattia introdotti da Robson è dimostrata anche dalla bassa incidenza di recidive della fossa renale dopo nefrectomia radicale, come riportato da Itano et al. in uno studio su 1.737 pazienti con tumori pT1-3N0M0 operati di nefrectomia radicale con linfadenectomia retroperitoneale tra il 1970 e il 1998, in cui il tasso di recidiva locale isolata è risultato dell'1.8%, dopo un tempo medio di 1.6 anni (24).

Indicazioni alla surrenalectomia in corso di nefrectomia radicale

L'incidenza di metastasi surrenaliche in corso di nefrectomia radicale, variabile tra l'1% e il 10% dei casi, è progressivamente diminuita

negli anni, in conseguenza dell'aumento di forme tumorali a basso stadio. La presenza di metastasi surrenalica può essere dovuta sia ad un'estensione diretta della neoplasia al surrene, in genere del polo superiore o come conseguenza di una diffusione per via ematica (25,26).

Paul et al. hanno esaminato 866 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale e surrenalectomia ipsilaterale.

Nella loro casistica, solo il 3.1% dei pazienti aveva una metastasi surrenalica. Fattori prognostici indipendenti di coinvolgimento surrenalico erano la presenza di tumori di dimensioni > 8 cm o la concomitante presenza di metastasi a distanza (27).

Tsui et al. hanno osservato che i tumori in stadio avanzato, soprattutto del polo superiore e le neoplasie multifocali sono associati ad un più alto rischio di metastasi surrenaliche e pertanto, raccomandano in questi pazienti di eseguire la surrenalectomia. Inoltre, il coinvolgimento della vena renale, in particolare a sinistra, rappresenta un fattore di rischio per la diffusione del tumore alla ghiandola surrenalica omolaterale. Gli stessi autori suggeriscono che la surrenalectomia non dovrebbe essere eseguita nei tumori localizzati, a basso stadio e se la TC pre-operatoria è negativa (28). Siemer et al. hanno riportato i risultati di una serie di 1.635 pazienti, sottoposti a nefrectomia radicale con un *follow-up* medio di 5 anni: in 1.010, era stata effettuata contestualmente una surrenalectomia omolaterale, riscontrando la presenza di metastasi in 56 pazienti (5.5%), mentre nei restanti 625 era stata eseguita una chirurgia con risparmio del surrene. I pazienti con metastasi surrenaliche erano prevalentemente pazienti in stadio $\geq$ T3, con metastasi linfonodali o a distanza, identificate in quasi l'80% dei casi pre-operatoriamente: la sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni nei 2 gruppi non era significativamente diversa (75% vs 73%) (29). Robey e Schellhammer hanno riportato una sopravvivenza cancro specifica simile in 2 gruppi di pazienti, di cui uno sottoposto a nefrectomia e l'altro sottoposto a nefrectomia e surrenalectomia ipsilaterale (30). Allo stesso modo, Leibovitch et al. in un campione di 109 pazienti nefrectomizzati, di cui 55 senza surrenalectomia, hanno osservato una sopravvivenza cancro specifica sovrapponibile nei 2 gruppi (31).

Attualmente, le moderne tecniche di *imaging* pre-operatorie presentano un'ottima specificità e sensibilità nel riconoscere le metastasi surrenaliche (28). Pertanto, in considerazione della bassa incidenza di metastasi surrenaliche e del miglioramento nell'*imaging*

pre-operatorio, nella maggior parte dei casi è possibile eseguire la nefrectomia radicale senza l'asportazione del surrene; per tale motivo, oggi la surrenalectomia in corso di nefrectomia radicale può essere considerata non indicata (25,26). Inoltre, la bassa incidenza di recidiva locale osservata in corso di chirurgia conservativa per neoplasia renale, in cui la surrenalectomia non viene eseguita, ha confermato i dubbi riguardo alla necessità di eseguire sempre e comunque la surrenalectomia.

L'attuale TNM del 2002 classifica l'infiltrazione diretta del surrene omolaterale insieme all'infiltrazione del grasso perirenale, entrambe come pT3a: tuttavia, numerosi lavori dimostrano come la prognosi dei primi sia peggiore e più vicina a quella dei pazienti in stadio T4 e, per tale motivo, è stata recentemente proposta una revisione dell'attuale stadiazione, considerando l'invasione del surrene come uno stadio T4 (23,32,33) (vedi cap. 2).

Nefrectomia radicale per tumori renali con trombosi venosa neoplastica

Il carcinoma renale è dotato di uno spiccato venotropismo, con un 10% di pazienti che presenta una trombosi venosa neoplastica alla diagnosi; di questi, circa il 10-25% ha un'estensione della trombosi al di sopra delle vene sovraepatiche, fino a raggiungere l'atrio destro (34,35). La presenza di trombosi neoplastica è correlata a tumori di dimensioni maggiori, ad un più alto grado e stadio e si associa a diversi fattori prognostici sfavorevoli quali le metastasi linfonodali ed a distanza (36).

L'asportazione chirurgica del rene e la "trombectomia" sono il trattamento di scelta. Un'accurata definizione dell'estensione craniale del trombo è critica nella scelta dell'approccio chirurgico. La metodica di *imaging* pre-operatoria più accurata nello studio di tali pazienti è la risonanza magnetica nucleare, che consente non solo di valutare il grado di estensione craniale del tumore ma anche l'entità di occlusione della vena (37,38). Qualora il tumore poi si estenda anche all'atrio, può essere utile un completamento diagnostico con un'ecocardiografia trans esofagea (39). La classificazione più utilizzata per descrivere il livello di estensione del trombo è quella della Mayo Clinic (40).

LIVELLO 1: trombosi limitata alla vena renale o inferiore a 2 cm nella vena cava;

LIVELLO 2: trombosi con estensione oltre a 2 cm nella vena cava, ma al di sotto delle vene epatiche;

LIVELLO 3: trombosi a livello delle vene epatiche o al di sopra delle vene epatiche, ma sotto al diaframma;

LIVELLO 4: estensione al di sopra del diaframma ed in atrio.

La tecnica chirurgica utilizzata in caso di trombosi venosa a carico della vena renale è simile a quella utilizzata in caso di nefrectomia radicale; tuttavia, la complessità dell'intervento si accresce in proporzione all'estensione cefalica del trombo fino alla necessità di eseguire interventi con *bypass* cardiopolmonare, ipotermia ed arresto cardiocircolatorio, quando vi è un'estensione all'atrio (41-43). Inoltre, poiché l'obiettivo da raggiungere in questi pazienti è la rimozione dell'intero volume tumorale, spesso è necessario eseguire anche resezioni cavali in caso di segni di infiltrazione della parete del vaso. La nefrectomia radicale con asportazione di un trombo venoso alla cava inferiore è un intervento complesso, che può essere associato ad elevata morbidità peri-operatoria, fino al 70% dei casi e con una mortalità variabile dal 3 al 16% (44).

La sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni dei pazienti con carcinoma renale con trombosi venosa varia tra il 30% e il 72%. Questa variabilità di risultati è imputabile alla concomitante presenza, in circa un 40% dei casi, anche di metastasi linfonodali e/o a distanza (36,40,45-53).

In una recente analisi condotta alla Mayo Clinic conferma questi dati: in più di 600 pazienti con trombosi venosa, la sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni era migliore nei pazienti N0/NxM0 (59%), rispetto ai pazienti N+M0 (22.7%), Nx/N0M1 (15.5%) o N+/M1 (3.7%) (34). Risultati analoghi sono stati ottenuti in una serie di 97 pazienti, nei quali la sopravvivenza 5 anni variava dal 46% dei pazienti N0M0 al 6.5% dei pazienti N+/M1 (54).

Il significato prognostico dell'estensione del trombo rimane ancora un aspetto controverso e diffusamente analizzato in letteratura. Il TNM del 2002 (55) utilizzato attualmente suddivide l'estensione del trombo in T3b (estensione alla vena renale o alla cava al di sotto del diaframma) e T3c (estensione alla vena cava al di sopra del diaframma). Skinner et al. hanno esaminato i dati di 56 pazienti con trombosi cavale ed hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni del 35% per tumori a livello I, del 18% per tumori a livello II e nulla per tumori a livello III, concludendo che il livello di estensione del trombo è un fattore prognostico importante (56). Blute et al. hanno dimostrato come esista una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza cancro specifica tra i pazienti con trombosi della vena

renale (livello 0) rispetto a quelli con trombosi cavale (livello > 0); invece, all'interno del gruppo di pazienti con trombosi cavale non vi era differenza di sopravvivenza in base al livello di estensione del trombo (34,57). Kim et al. hanno confrontato la sopravvivenza tra 226 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale e trombosi coinvolgente la vena renale o la cava inferiore e 654 pazienti sottoposti a nefrectomia senza trombosi. La sopravvivenza cancro specifica era simile nei pazienti con invasione della vena renale o della cava inferiore al di sotto del diaframma, ma era peggiore nei pazienti con estensione al di sopra del diaframma (T3c), anche all'analisi multivariata (53). In una recente analisi condotta su 1.192 pazienti e sottoposti a nefrectomia radicale, Wagner et al. hanno valutato le dimensioni del tumore, l'invasione del grasso perirenale, le metastasi linfonodali e/o a distanza e il livello di estensione del trombo all'interno della vena cava, concludendo che il livello di estensione del trombo si correla in modo indipendente e significativo alla sopravvivenza (58). L'attuale sistema TNM risulta inadeguato a stratificare correttamente i pazienti con trombosi venosa. Libertino ha analizzato i risultati di 153 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale e tromboectomia confrontando la sopravvivenza cancro-specifica in base al livello di estensione del trombo nella vena cava: nei pazienti N0M0 non vi era alcuna differenza statisticamente significativa, anche se si registrava una tendenza verso una migliore sopravvivenza nei pazienti con trombosi della cava sotto il diaframma rispetto a quelli con estensione al di sopra del diaframma e all'atrio. Gli stessi autori confrontando due gruppi di pazienti omogenei per sesso, età, grado tumorale, dimensioni del tumore e invasione del grasso perirenale, hanno osservato come l'estensione alla sola vena renale determinava una sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni, significativamente migliore rispetto al gruppo con interessamento della vena cava al di sotto del diaframma (66% vs 29%), mettendo in tal modo in risalto l'inadeguatezza dell'attuale TNM nel classificare tali pazienti come T3b (59).

BIBLIOGRAFIA

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101:297-301
2. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J, Sinescu IC. Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur Urol* 2007; 51(6):1502-10
3. Wotkowicz C, Libertino A. Renal cell cancer: radical nephrectomy. *BJU int* 2007; 99:1231-1238
4. Makhoul B, De La Taille A, Vordos D, Salomon L, Sebe P, Audet JF, Ruiz L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Yiou R, Chopin D, Abbou CC. Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard? A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. *BJU Int* 2004; 93(1):67-70
5. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31(1):40-8
6. Carmignani G, Simonato A, Corbu C, Traverso T, Ruggiero G, Pizzorno P, Vota V, Martorana G, Belgrano E, Romagnoli E. Open Radical Nephrectomy: 35 Years of Experience at the "Luciano Giuliani" Urological Department of the University of Genoa. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(8):593-599
7. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 8th edn, Vol. 4. Chapt 75. Philadelphia: WB Saunders, 2002
8. Giuliani L, Giberti C, Martorana G: La chirurgia del carcinoma renale. Atlante. *Atlante, Ed. Zambeletti, 1986*
9. Greenwell TJ, Mundy AR. Peritoneal and perineal anatomy and surgical approaches. *BJU Int* 2004; 94:719-37
10. Nethercliffe J, Wood DN, Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. Retroperitoneal and transthoracic anatomy and surgical approaches. *BJU Int* 2004; 94:705-18
11. Giberti C, Martorana G, Carmignani G. The Giuliani muscle splitting and nerve-sparing anterolateral transabdominal approach to the kidney. *Urology* 1996; 47(6):911-4
12. Mejean A, Vogt B, Quazza JE, Chretien Y, Dufour B. Mortality and morbidity after nephrectomy for renal cell carcinoma using a transperitoneal anterior subcostal incision. *Eur Urol* 1999; 36(4):298-302

13. Poore RE, Sexton MJ, Hart LJ, Assimos DG. Is radiographic evaluation of the chest necessary following flank surgery? *J Urol* 1996; 155:849-51
14. Leibovitch I, Mor Y, Golomb J, Ramon J. Chylous ascites after radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy. Successful conservative management with somatostatin analogue. *Eur Urol* 2002; 41(2):220-2
15. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51(6):1606-15
16. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1236-42
17. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59:816-20
18. Corman JM, Penson DF, Hur K, Khuri SF, Daley J, Henderson W, Krieger JN. Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Br J Urol* 2000; 86:782-9
19. Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol* 2007; 51(3):614-20
20. Lam JS, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2006; 24(3):255-66
21. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell

- renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7):1663-71
22. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Kleid MD, Guille F, Lobel B, Abbou CC, De La Taille A, Tostain J, Cindolo L, Altieri V, Ficarra V, Artibani W, Prayer-Galetti T, Allhoff EP, Schips L, Zigeuner R, Figlin RA, Kabbinar FF, Pantuck AJ, Belldegrun AS, Lam JS. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007; 178(1):35-40
 23. Ficarra V, Galfano A, Guillé F, Schips L, Tostain J, Mejean A, Lang H, Mulders P, De La Taille A, Chautard D, Descotes JL, Cindolo L, Novara G, Rioux-Leclercq N, Zattoni F, Artibani W, Patard JJ. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2,000 patients. *J Urol* 2007; 178(2):418-24
 24. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000; 164(2):322-5
 25. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM et al. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 151:1181-1184
 26. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Blute ML, Zincke H. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol* 1996; 155:1844-1846
 27. Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol* 2001; 166:59-62
 28. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000; 163:437-441
 29. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stockle M. Adrenal metastases in 1,635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004; 171:2155-2159
 30. Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1986; 135:453-455

31. Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O, Goldwasser B. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 46:316-320
32. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukouyama H, Figlin RA, Belldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003 Mar; 169(3):899-903
33. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral Adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005 Mar; 173(3):918-21
34. Boorjian SA, Sengupta S, Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval Involvement. *BJU Int* 2007; 99(5 Pt B):1239-44
35. Ljungberg B, Stenling R, Osterdahl B et al. Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival. *J Urol* 1995; 154(5):1681-4
36. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003; 169(3):909-16
37. Belgrano E, Trombetta C, Siracusano S, Carmignani G, Martorana G, Liguori G. Inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: staging by MR imaging and impact on surgical treatment. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(8):610-618
38. Oto A, Herts BR, Remer EM, Novick AC. Inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: staging by MR imaging and impact on surgical treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(6):1619-24
39. Glazer A, Novick AC. Preoperative transesophageal echocardiography for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venacavography and magnetic resonance imaging. *Urology* 1997; 49(1):32-4
40. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987; 59(5):390
41. Montie JE, Jackson CL, Cosgrove DM, Streem SB, Novick AC, Pontes JE. Resection of large inferior vena caval thrombi from

- renal cell carcinoma with the use of circulatory arrest. *J Urol* 1988 Jan; 139(1):25-8
42. Glazer AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996; 155(2):448-50
 43. Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, Mourtzinou A. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int* 2006; 98:289-97
 44. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007; 52(3):658-62
 45. Marshall VF, Middleton RG, Holswade GR, Goldsmith EI. Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. *J Urol* 1970; 103:414-20
 46. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *J Urol* 1972; 107:711-6
 47. Marshall FF, Dietrick DD, Baumgartner WA, Reitz BA. Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins. *J Urol* 1988; 139:1166-72
 48. Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Ann Surg* 1990; 212:472-7
 49. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991; 145:20-4
 50. Swierzewski DJ, Swierzewski MJ, Libertino JA. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. *Am J Surg* 1994; 168:205-9
 51. Reissigl A, Janetschek G, Eberle J, Colleselli K, Weimann S, Schwanninger J, Bartsch G. Renal cell carcinoma extending into the vena cava: surgical approach, technique and results. *Br J Urol* 1995; 75(2):138-42
 52. Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, Zincke H, Bryant SC, Blute ML. Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol* 2003; 169:1282-6
 53. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldgrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell

- carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004; 171:588-91
54. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Müller SC, Hohenfellner M. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up. *J Urol* 2007; 177(5):1703-8
 55. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer Staging Manual, 6th edn. New York: Springer-Verlag, 2002: 421*
 56. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989; 210(3):387-92
 57. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004; 94(1):33-41
 58. Wagner B, Patard JJ, Méjean A, Zigeuner R, Bensalah K, Schips L, Ficarra V, Tostain J, Mulders P.F.A, Chautard D, Descotes JL, De La Taille A, Salomon L, Cindolo L, Prayer-Galetti T, Valeri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H. Prognosis value of renal vein (RV) and inferior vena cava (IVC) involvement in renal cell carcinoma (RCC). *Eur Urol suppl* 2007; Volume 6, Issue 2 Abstract 546 p 159
 59. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004 Feb; 171(2 Pt 1):598-601

6.2 Linfadenectomia retroperitoneale

In chirurgia oncologica, il significato di una linfadenectomia estesa e meticolosa, per qualsiasi tumore, è duplice: stadiazione accurata ed efficacia terapeutica. Tuttavia, il conseguimento di questi due obiettivi è da valutare caso per caso per ogni specifica neoplasia e dipende, soprattutto, dalla prevedibilità del drenaggio linfatico dell'organo e dalle modalità di metastatizzazione del tumore.

Il carcinoma renale è una malattia dalla storia naturale difficilmente prevedibile e presenta modalità di metastatizzazione molto variabili, con diffusione sia per via linfatica che ematica, isolatamente od in associazione. Inoltre, anche se, la diffusione linfatica del carcinoma renale segue generalmente delle vie prevedibili, esistono numerose eccezioni e sovrapposizioni di modalità di diffusione differenti.

La linfadenectomia retroperitoneale, quale parte integrante dell'intervento di nefrectomia radicale per via transperitoneale anteriore, è stata proposta da Robson nel 1969 e prevede la rimozione dei linfonodi paraaortici e paracavali dalla biforcazione aortica, sino ai pilastri del diaframma (1).

I benefici della linfadenectomia retroperitoneale, sono:

- maggiore accuratezza dello *staging* e migliore definizione della prognosi;
- migliore sopravvivenza (efficacia terapeutica);
- diminuzione delle recidive locali;
- nessun aumento della mortalità dell'intervento di nefrectomia radicale (2).

Diffusione linfatica del carcinoma renale

Dal punto di vista teorico, l'utilità della linfadenectomia in qualsiasi tumore è tanto più probabile quanto più la diffusione linfogena della malattia è predicibile.

I linfonodi perirenali ed i linfatici regionali del rene normale sono stati descritti la prima volta da Mascagni, nel 1787 (3). La maggior parte delle informazioni sul drenaggio linfatico del rene normale deriva dagli studi di Poirier (4), Rouvière (5) e soprattutto, dal classico studio di Parker del 1935 (6). Una revisione più recente è quella condotta da Marshall e Powell nel 1981 (7), da cui emerge che i linfonodi retroperitoneali dal diaframma alla biforcazione aortica sono il linfocentro primario del rene. In particolare, il linfocentro primario del rene destro è rappresentato dai linfonodi retro-, para-, pre- ed

interaorto-cavali; il linfocentro primario del rene sinistro dai linfonodi retro-para- e preaortici. Questa pertanto, dovrebbe essere l'estensione della linfoadenectomia retroperitoneale per carcinoma renale, essendo totalmente insufficiente l'exeresi dei soli linfonodi ilari.

Diversi lavori in letteratura sembrano confermare questo schema: Saitoh, in uno studio autoptico su 1.828 casi ha riportato un'incidenza di metastasi nei linfonodi ilari del 7%, l'incidenza saliva al 26.8 % nei linfonodi para-aortici ed al 36% in quelli para-cavali (8). Dati analoghi sono stati riportati da Tsukamoto (9) e successivamente da Giberti et al. con solo il 29.8% (19/67) di pazienti pN+ alla linfoadenectomia retroperitoneale con coinvolgimento dei linfonodi ilari, ma sempre in associazione al coinvolgimento dei linfonodi retroperitoneali (10).

Tuttavia, sia il lavoro di Saitoh che quello successivo di Johnsen ed Hellsten hanno dimostrato che vi possono essere metastasi ai linfonodi toraco-mediastinici, ascellari e cervicali anche in assenza di metastasi ai linfonodi retroperitoneali (8,11). Saitoh riferisce che su 16 pazienti con metastasi in un singolo linfonodo, 4 (25%), avevano una localizzazione non retroperitoneale (3 ilo polmonare e 1 collo) (8). Johnsen ed Hellsten riportano, su 554 casi autoptici di carcinoma renale, la presenza di metastasi linfonodali in solo 80 casi. Di questi solo 21 avevano metastasi linfonodali limitate unicamente ai linfonodi retroperitoneali e di questi ultimi solo 5 (0.9% di tutti i pazienti e 1.15% dei pazienti senza metastasi a distanza) avevano metastasi ai linfonodi retroperitoneali in assenza di metastasi a distanza. Inoltre 13 pazienti avevano metastasi a linfonodi non retroperitoneali, in assenza di metastasi retroperitoneali; in 8 casi queste metastasi erano ai linfonodi dell'ilo polmonare (11).

Infine, in un recente lavoro di Terrone et al. su 735 pazienti, dei quali 618 sottoposti a linfoadenectomia estesa, i linfonodi ilari erano *hy*-passati in 25/71 pazienti pN+ alla linfoadenectomia estesa (35.2%), ma, in altri 25 casi (35.2%), erano la sola localizzazione linfonodale retroperitoneale (12).

Questi dati confermano l'impredicibilità dell'evoluzione del carcinoma renale e pongono certamente dei limiti, almeno teorici, all'utilità della linfoadenectomia retroperitoneale sistematica nel carcinoma renale.

Linfoadenectomia retroperitoneale - Stadiazione e Prognosi

L'accurata stadiazione patologica è uno degli obiettivi della linfoadenectomia. Una stadiazione precisa è teoricamente utile ai fini del *follow-up* del paziente e per una precisa valutazione prognostica. In rari casi, i pazienti possono avere una malattia completamente resecabile nei linfonodi retroperitoneali. Inoltre, una stadiazione precisa può essere utile nella progettazione e nella valutazione di protocolli adiuvanti con le nuove terapie.

La classificazione TNM attuale (2002) ritiene assegnabile lo stadio in presenza di almeno 8 linfonodi rimossi ed in questo senso, incoraggia l'esecuzione di una linfoadenectomia almeno limitata (13).

L'incidenza di metastasi linfonodali retroperitoneali nelle serie disponibili varia dal 4 al 43%, con una media intorno al 20% (14) e dipende da tre fattori: caratteristiche del tumore (stadio locale, coinvolgimento venoso, metastasi a distanza), estensione della linfoadenectomia ed accuratezza dell'esame istologico. Un altro fattore che influenza storicamente l'incidenza di metastasi linfonodali è il progressivo *stage shift* del carcinoma renale alla diagnosi, con un importante aumento dei tumori di piccole dimensioni diagnosticati incidentalmente (15,16,17). Ad esempio, nella casistica della Clinica Urologica di Genova, l'incidenza di linfonodi positivi è diminuita dal 32% nel 1983 (2), al 23.8% nel 1992 (18) e 21.3% nel 1997 (10).

I pazienti con malattia clinicamente localizzata hanno un'incidenza di metastasi linfonodali relativamente bassa, dal 2 al 9%, mentre nei pazienti metastatici o con coinvolgimento venoso raggiunge il 45% (14).

Giberti et al. riportano però, nella loro casistica, un'elevata dispersione delle variabili; pertanto riferiscono che, pur in presenza di una correlazione tra lo stato dei linfonodi e le altre variabili cliniche di presentazione della malattia, lo stato linfonodale del singolo paziente non è predicabile (10).

A questo proposito, è interessante il modello di predizione delle metastasi linfonodali proposto da Blute et al., che si basa, oltre che sullo stadio, sulle caratteristiche patologiche del tumore primitivo, quali grado nucleare, componente sarcomatoide e presenza di necrosi (19). L'utilizzo di questo protocollo implica la valutazione della fattibilità di esecuzione di un campionamento biotico e/o intraoperatorio del tumore e pertanto va considerato per l'interesse scientifico ma non per la *routine* clinica.

Per quanto riguarda l'influenza dell'estensione della linfadenectomia sull'incidenza delle metastasi linfonodali, è interessante il lavoro di Sigel et al. i quali hanno riscontrato un'incidenza del 4% nei pazienti sottoposti a nefrectomia translombare senza linfadenectomia, del 14% nei pazienti sottoposti a nefrectomia transperitoneale senza linfadenectomia formale e del 29% nei pazienti sottoposti a nefrectomia transperitoneale con linfadenectomia formale (20).

Risultati analoghi sono riferiti da Schafhauser, che riporta il 3% di positività linfonodale nei pazienti sottoposti a nefrectomia translombare senza linfadenectomia, il 6% nei pazienti sottoposti a nefrectomia con linfadenectomia facoltativa ed il 19% nei pazienti sottoposti a nefrectomia con linfadenectomia formale (21).

Più recentemente, Terrone ha dimostrato che l'incidenza di metastasi linfonodali dipende dal numero di linfonodi asportati (22). In un successivo aggiornamento, è stato riferito che il numero di linfonodi asportati correla con lo stadio; infatti, il numero medio di linfonodi asportati nei pazienti pN1 era di 8, nei pazienti pN2, di 14 ($p=0.003$) (12). Anche per questo motivo, gli autori ritengono che l'asportazione di almeno 13 linfonodi sia essenziale per una corretta stadiazione del carcinoma renale. Nello stesso lavoro, gli autori sottolineano anche l'importanza della densità linfonodale, che assume il valore di un fattore prognostico indipendente e la necessità di rivedere la classificazione TNM. Infatti, secondo questi autori l'attuale suddivisione in (p)N1 (un solo linfonodo) e (p)N2 (più di un linfonodo) non riflette la sopravvivenza dei pazienti. Questi autori propongono un *cut-off* di 4 linfonodi per separare le due categorie prognostiche e l'asportazione di almeno 13 linfonodi per l'attribuzione dello stadio (12).

Per quanto riguarda l'esame istologico, non esistono dati precisi sull'analisi di sezioni seriate sottili dei linfonodi retroperitoneali asportati nel corso di linfadenectomia per carcinoma renale; tuttavia, è pertinente ricordare uno studio, non più recente, di Fisher et al. che aveva dimostrato, nel carcinoma mammario, che un'analisi su sezione seriate sottili di linfonodi ascellari giudicati negativi all'esame istologico di routine identificava sino al 24% di metastasi microscopiche (23).

E' interessante oggi, confrontare i risultati della linfadenectomia con quelli dello *staging* pre-operatorio. L'utilizzo delle moderne tecniche di scansione computerizzata e di risonanza magnetica ha notevolmente aumentato la sensibilità della diagnostica strumentale e ridotto il

numero di falsi negativi a meno del 5%, come riferito da Studer (24). Per contro, nello stesso lavoro Studer ha dimostrato che fino al 58% dei linfonodi ingranditi alla TC o alla RMN (da 1.0 a 2.2 cm) lo sono per cause infiammatorie o di iperplasia reattiva (24). Questi dati, se da un lato diminuiscono l'importanza della linfadenectomia nel carcinoma T1-T3N0M0, sottolineano invece, l'importanza di asportare sempre tutti i linfonodi aumentati di volume che siano tecnicamente resecabili.

Per quanto riguarda la definizione della prognosi, è accertato che la presenza di metastasi linfonodali è un fattore prognostico negativo. In assenza di metastasi a distanza, la sopravvivenza dei pazienti con linfonodi positivi è intermedia fra quella dei pazienti pT3pN0M0 e quella dei pazienti M+ (10,25).

Riguardo al significato della linfadenectomia retroperitoneale nel definire la prognosi dei pazienti, è molto interessante uno studio di Ward et al. i quali hanno dimostrato che, dopo aggiustamento per lo stadio e il grado, non vi è differenza di sopravvivenza tra i pazienti pNx e pN0. Questi autori ritengono pertanto che, nell'ambito di un'analisi multivariata che comprenda altri fattori, quali stadio, grado e presenza di necrosi tumorale, sia possibile e corretto raggruppare in un'unica categoria i pazienti pN0 e i pNx, per i quali non c'era sospetto pre- o intra-operatorio di coinvolgimento linfonodale (26). Questo significa che il contributo della linfadenectomia alla definizione della prognosi dei pazienti clinicamente N0 è, secondo questi autori, tendenzialmente limitato.

Un importante lavoro che affronta il significato prognostico del coinvolgimento linfonodale è quello pubblicato nel 2005 da Joslyn et al., che hanno analizzato una casistica di 2.831 pazienti sottoposti a nefrectomia con e senza linfadenectomia retroperitoneale, inclusi nel *database* del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results Database*). I pazienti sono stati divisi in tre categorie: tumore localizzato (T1-T2M0M0), tumore con interessamento regionale (T3N0/N+M0), tumore con malattia a distanza (M+). Nei pazienti con malattia regionale il coinvolgimento linfonodale ha presentato un impatto importante sulla sopravvivenza (pN0, 75% vs pN+ 41.6% a 5 anni, $p < 0.0001$). La sopravvivenza è risultata inversamente proporzionale al numero di linfonodi rimossi, anche nei pazienti con linfonodi negativi; il numero dei linfonodi rimossi è risultato essere una variabile indipendente all'analisi multivariata (27). Questo indica in primo luogo, che quanto più estesa è la linfadenectomia tanto più

aumenta la probabilità di trovare metastasi linfonodali ed in secondo luogo, che, probabilmente, un tumore istologicamente e localmente aggressivo determina una reazione immunitaria che esita in una maggiore densità linfonodale, analogamente a quanto riferito da Camp et al. per il carcinoma mammario (28). Infine, valutando tutta la casistica, la sopravvivenza è risultata inversamente proporzionale al numero di linfonodi positivi e alla quantità di malattia linfonodale, anche se questi ultimi non sono risultati fattori predittivi indipendenti per la sopravvivenza. Gli autori concludono che, pur con i limiti dell'analisi di una casistica disomogenea per l'alto di numero di centri che afferiscono al *database*, la linfadenectomia retroperitoneale ha un ruolo limitato, soprattutto nei tumori clinicamente intraparenchimali (27).

L'analisi della letteratura non permette ancora di trarre delle conclusioni univoche sul ruolo della linfadenectomia nella stadiazione e prognosi del carcinoma renale. Da un lato, la scarsa incidenza di metastasi linfonodali nei pazienti con tumore intraparenchimale sembra indicare che la linfadenectomia aggiunga poche informazioni, al punto che disponendo di altri fattori significativi si possono raggruppare i pazienti N0 ed Nx, dall'altro la correlazione dello stadio, la variazione di incidenza delle metastasi linfonodali e la correlazione della sopravvivenza con il numero di linfonodi rimossi sono argomenti da tenere in considerazione per l'esecuzione routinaria di una linfadenectomia, almeno limitata.

Linfadenectomia retroperitoneale - efficacia terapeutica ed impatto sulla sopravvivenza

Il dibattito sul valore terapeutico della linfadenectomia nel carcinoma renale data da almeno trenta anni. Nel 1980 DeKernion affermava che *l'impatto della linfadenectomia sulla sopravvivenza dei pazienti con carcinoma renale è difficile da quantificare* (29). Ancora oggi, nonostante diversi studi clinici, tra i quali uno randomizzato, abbiano cercato di dirimere la questione, essa non è ancora chiarita.

L'unico studio randomizzato su questo argomento è quello dell'EORTC (*protocol* 30881), nel quale sono stati arruolati 772 pazienti con carcinoma renale non metastatico, sottoposti o no a linfadenectomia retroperitoneale dalle crura del diaframma sino alla biforcazione aortica. Iniziato nel 1988, il reclutamento è stato concluso nel 1992. Dopo un *follow-up* mediano di 5 anni, non sono state evidenziate differenze nella sopravvivenza tra i due gruppi.

Purtroppo, l'ultimo rapporto è stato pubblicato nel 1999 ed è ancora da considerare preliminare. Infatti, la sopravvivenza globale dei pazienti è elevata (82%) ed è necessario rivalutare i risultati ad un *follow-up* più lungo (30).

Per quanto riguarda gli studi retrospettivi, diversi autori hanno riferito una sopravvivenza migliore, o comunque elevata, per i pazienti sottoposti a linfadenectomia retro peritoneale.

Robson riportava una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 35% (1); la sopravvivenza più elevata per i pazienti pT1-3pN+M0 è quella riportata nelle successive pubblicazioni del 1983 (2), 1990 (31) e 1997 (10), della serie storica della Clinica Urologica dell'Università di Genova, relativa a 328 pazienti sottoposti a linfadenectomia regionale estesa tra il 1970 e il 1994, di cui 23 erano pN+M0 e non presentavano trombosi venosa neoplastica. La sopravvivenza assoluta di questi pazienti è risultata del 53.2% a 5 anni e del 39.1% a 10 anni (10). In un precedente lavoro sulla stessa casistica, gli autori sottolineano due punti: il primo, che una linfadenectomia estesa permette di identificare metastasi linfonodali in una percentuale significativa di pazienti con tumore T1-T2M0 (6.6%), che verosimilmente traggono un beneficio terapeutico dalla linfadenectomia; il secondo, che si tratta nella maggior parte dei casi di pazienti con malattia linfonodale microscopica che, se lasciata *in situ*, potrebbe essere responsabile di una recidiva locale anche a lunga distanza. Gli autori ipotizzano anche, che, incrementando l'accuratezza dell'esame istologico con sezioni sottili, altri pazienti pN0 potrebbero diventare pN+ (32). Uno studio comparativo di Peters e Brown riportava una sopravvivenza a 5 anni del 48% per i pazienti in stadio C sottoposti a linfadenectomia vs il 26% per quelli non sottoposti a linfadenectomia. Questo studio tuttavia è carente per le informazioni sull'estensione della linfadenectomia ed il numero dei linfonodi positivi (33).

Uno studio, sempre retrospettivo e non randomizzato, che richiede un'analisi particolare è quello di Herrlinger et al. nel quale vengono confrontati 320 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale con linfadenectomia sistematica e 191 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale con linfadenectomia facoltativa. Questi autori hanno riscontrato, per i pazienti con tumore in stadio I e II di Robson (pT1-3a) sottoposti a linfadenectomia estesa una sopravvivenza significativamente migliore rispetto ai pazienti con linfadenectomia facoltativa, con un vantaggio del 26%. Questo risultato è in realtà difficilmente spiegabile dato che la differenza dell'incidenza di

metastasi linfonodali tra i due gruppi è solo dell'8%. Inoltre, questo miglioramento non si osserva nei pazienti con carcinoma in stadio avanzato (stadio III di Robson) (34).

<i>Sistema di stadiazione di Robson</i> <i>(utilizzato soprattutto negli USA)</i>

- ***Stadio I:*** tumore confinato entro la capsula renale
- ***Stadio II:*** tumore che infiltra la capsula renale ma è confinato entro la fascia di Gerota
- ***Stadio IIIA:*** infiltrazione della vena renale o della vena cava inferiore
- ***Stadio IIIB:*** metastasi ai linfonodi regionali
- ***Stadio IIIC:*** invasione sia della vena renale o della vena cava inferiore, sia dei linfonodi regionali
- ***Stadio IV:*** invasione degli organi adiacenti, oltre il surrene omolaterale (IVA), o metastasi a distanza (IVB)

Altri studi retrospettivi non sono riusciti ad indicare alcun vantaggio per la linfoadenectomia retroperitoneale regionale sistematica. Ad esempio, Schafhauser et al. hanno comparato la sopravvivenza di tre gruppi di pazienti nefrectomizzati: senza linfoadenectomia, con linfoadenectomia regionale, con sola escissione dei linfonodi microscopicamente coinvolti. Dopo aggiustamento della casistica per età non si è evidenziata differenza di sopravvivenza fra i tre gruppi né a 5 né a 10 anni, nonostante la percentuale di pazienti con linfonodi positivi fosse maggiore nei pazienti sottoposti a linfoadenectomia formale (21).

Minervini et al. hanno riesaminato una casistica di 167 pazienti con carcinoma renale senza metastasi a distanza, sottoposti a nefrectomia tra il 1990 ed il 1997. Di questi, 108 non furono sottoposti a linfoadenectomia mentre 59, dei quali 10 con sospetto clinico o intra-operatorio di malattia linfonodale, furono sottoposti anche a linfoadenectomia retroperitoneale. In quest'ultimo gruppo, la presenza di metastasi linfonodali fu confermata istologicamente in: un paziente con sospetto pre-operatorio, un paziente con sospetto intra-operatorio ed un paziente senza sospetto clinico od operatorio di metastasi. Pertanto, nei 49 pazienti con linfonodi strumentalmente e visivamente negativi, l'incidenza di metastasi linfonodali è risultata di 1/49 (2.1%). Per quanto riguarda la sopravvivenza a 5 anni, questa è risultata del

79% nel gruppo non sottoposto a linfadenectomia e del 78% nei pazienti sottoposti a linfadenectomia (35).

Risultati analoghi, sempre in pazienti senza sospetto clinico od intra-operatorio di malattia linfonodale sono riportati da Pantuck e colleghi in 495 pazienti sottoposti a nefrectomia per carcinoma renale clinicamente localizzato. La differenza di sopravvivenza fra i pazienti sottoposti a linfadenectomia (n=238) e quelli non sottoposti a linfadenectomia (n=257) non è statisticamente significativa ad un *follow-up* di 96 mesi (36). Questi studi evidenziano un aspetto fondamentale del problema: gli unici pazienti che possono ricevere un beneficio in termini di cura da una linfadenectomia retroperitoneale sono quelli che presentano una malattia esclusivamente linfonodale in assenza di metastasi sistemiche. La maggior parte di questi pazienti ha malattia linfonodale microscopica e pertanto il loro riconoscimento dipende sia dall'estensione della linfadenectomia sia dall'accuratezza dell'esame istologico. Ad ogni modo, da tutte le casistiche emerge che questi pazienti incidono per non più del 5-10% del totale; quindi, anche assumendo come realmente ottenibile la massima sopravvivenza riportata, ovvero il 50% a 5 anni, la linfadenectomia risulterebbe curativa al massimo nel 5% di tutti i pazienti sottoposti a nefrectomia, più realisticamente nel 2-3% che difficilmente rappresenta un impatto statisticamente significativo (37,38).

Per quanto riguarda i pazienti con linfonodi macroscopicamente positivi, situazione di solito associata alla presenza di metastasi sistemiche, diversi lavori evidenziano un vantaggio di sopravvivenza, con le terapie adiuvanti, per i pazienti nei quali le metastasi retroperitoneali sono state completamente rimosse.

Vasselli et al. hanno esaminato l'impatto del coinvolgimento linfonodale sulla sopravvivenza nei pazienti con carcinoma metastatico che vengono sottoposti a nefrectomia in preparazione alla immunoterapia con IL-2. I pazienti senza evidenza pre-operatoria di metastasi linfonodali avevano una sopravvivenza mediana significativamente superiore a quella dei pazienti con evidenza clinica di metastasi linfonodali (14.7 mesi vs 8.5 mesi). Inoltre, anche la massa neoplastica aveva influenza sulla sopravvivenza, che risultava migliore nei pazienti con meno di 50 cm³ di linfadenopatia retroperitoneale rispetto a quelli con più di 50 cm³. All'analisi multivariata, il solo altro parametro con influenza statistica sulla sopravvivenza di questi pazienti era il *performance status* (vedi cap. 3). Inoltre, la sopravvivenza era migliore nei pazienti sottoposti a

linfadenectomia (minima od estesa) rispetto a quelli nei quali la linfadenectomia non era stata possibile (39).

Uno studio condotto presso la UCLA ha successivamente dimostrato che la sopravvivenza dopo immunoterapia con IL-2 era mediamente di 5 mesi più lunga nei pazienti M+ sottoposti a linfadenectomia retroperitoneale con una forte evidenza statistica ($p=0.0002$) (36). Pertanto, anche se la presenza di metastasi linfonodali rappresenta comunque un fattore prognostico negativo, la resezione completa della malattia linfonodale conclamata sembra avere un significato terapeutico in questi pazienti. Ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che l'immunoterapia è meno efficace in pazienti con malattia linfonodale (40).

Sulla base di queste considerazioni Canfield et al. del MD Anderson Cancer Center suggeriscono un atteggiamento chirurgicamente aggressivo nei confronti della malattia retroperitoneale conclamata, almeno nei pazienti per i quali si prevede l'inserimento in un protocollo di terapia adiuvante (41).

Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica, non esistono dati che permettano di raccomandare la linfadenectomia retroperitoneale quale procedura di routine nei pazienti con tumore primitivo di basso stadio (T1a e T1b), che non presentano malattia linfonodale conclamata. Al contrario, esiste una evidenza crescente che la linfadenectomia *debulking* di metastasi linfonodali retro peritoneali, diagnosticate pre-operatoriamente od identificate durante l'intervento, può influenzare la risposta alle nuove terapie adiuvanti. Questo atteggiamento aggressivo nei confronti del carcinoma renale avanzato deve essere ulteriormente investigato nell'ambito di studi istituzionalizzati.

Linfadenectomia retroperitoneale e recidiva locale

Uno dei benefici teorici della linfadenectomia retroperitoneale estesa è la minimizzazione del rischio di recidiva locale dovuta a malattia residua. Questo sarebbe un beneficio fondamentale, dato che il trattamento di questi pazienti è spesso chirurgicamente difficile e che la prognosi è infausta.

I risultati ottenuti nei primi studi retrospettivi suggerivano un vantaggio della nefrectomia più linfadenectomia (2.5-8% di recidiva locale) rispetto alla sola nefrectomia (11%) (2,42). Tuttavia, questi studi sono stati condotti quando la moderna diagnostica per immagini era ancora agli inizi ed è pertanto probabile che molti pazienti fossero, all'epoca, clinicamente sottostadiati.

In un recente studio, Itano ha riportato solo l'1.8% di recidive locali in 1.737 pazienti con carcinoma renale in stadio clinico T1-3N0M0 (43), dato simile al 2.2% riferito da Rassweiler per la nefrectomia radicale laparoscopica (44). Nella casistica della UCLA, l'incidenza di recidiva locale è del 2.8% senza significative differenze tra i pazienti sottoposti e quelli non sottoposti a linfadenectomia (36). D'altra parte, l'incidenza di recidiva locale è inferiore al 3% anche per la chirurgia conservativa del carcinoma renale (45-47).

In presenza di un corretto ed accurato *staging* pre-operatorio e di una corretta tecnica chirurgica, l'esecuzione routinaria della linfadenectomia estesa può migliorare, solo in maniera non significativa, l'incidenza di recidiva locale dopo nefrectomia radicale per carcinoma renale.

Linfadenectomia retroperitoneale per carcinoma renale - morbidità

Le principali complicanze riportate in letteratura per la linfadenectomia retroperitoneale sono: lesione intestinale, ascite chilosa, emorragia, raramente la morte. Tuttavia, in generale, l'aumento di morbidità dovuto alla linfadenectomia viene riferito come marginale (2,21).

Nel già citato studio della UCLA, non c'è differenza nell'incidenza di complicanze tra i pazienti sottoposti e quelli non sottoposti a linfadenectomia retroperitoneale (36).

Infine, la morbidità è uguale nei pazienti sottoposti ed in quelli non sottoposti a linfadenectomia anche nello studio randomizzato dell'EORTC (30).

La linfadenectomia retroperitoneale non sembra aggiungere morbidità all'intervento di nefrectomia radicale per carcinoma.

Linfadenectomia retroperitoneale e chirurgia laparoscopica

La nefrectomia laparoscopica, sia radicale sia parziale, per carcinoma renale è una procedura ormai codificata e relativamente diffusa. Sino ad oggi, il problema della linfadenectomia non è stato specificamente affrontato dato che generalmente la chirurgia laparoscopica è praticata su pazienti N0 (48). Tuttavia, l'esperienza relativa al carcinoma del testicolo dimostra che la linfadenectomia retroperitoneale è una procedura tecnicamente difficile, ma fattibile e sicura (49). Inoltre, il vantaggio in termini di sopravvivenza offerto dalla linfadenectomia nei pazienti da sottoporre a terapia adiuvante potrebbe rendere attuale l'argomento. Infatti, recentemente Simmons

ha pubblicato un lavoro sulla linfoadenectomia laparoscopica nei pazienti con carcinoma renale avanzato. La linfoadenectomia è stata praticata per via transperitoneale in 12 pazienti e retroperitoneale in un paziente. La conversione a cielo aperto è stata necessaria in un paziente per la situazione locale avanzata e l'unica complicanza è stato un caso di ileo prolungato post-operatorio. La linfoadenectomia ha provocato un prolungamento medio di 30 minuti dell'intervento chirurgico ed il numero medio di linfonodi asportati è stato di 2.7 (50).

La linfoadenectomia retroperitoneale laparoscopica è una procedura tecnicamente difficile, fattibile e sicura in centri dedicati. La sua applicazione al carcinoma renale è da considerare senza dubbio sperimentale e da eseguirsi solo nell'ambito di studi controllati.

Conclusioni

Il ruolo della linfoadenectomia retroperitoneale nella terapia del carcinoma renale non è ancora chiarito, principalmente per la mancanza di risultati definitivi di studi randomizzati. Tuttavia, sembra esservi in letteratura una tendenza a spostare il ruolo della linfoadenectomia da strumento di *staging* e di radicalizzazione dell'exeresi nei carcinomi clinicamente localizzati ad elemento integrato della stadiazione, della valutazione prognostica e della terapia del carcinoma renale avanzato.

BIBLIOGRAFIA

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101:297-301
2. Giuliani L, Martorana G, Giberti C et al. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983; 130:664-668
3. Mascagni P. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et iconographia. *Senis Pazzini Carli*, 1787
4. Poirier P, Cuneo B, Delamere G. The Lymphatics. *London Archibald Constable*, 1903
5. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. *Paris Masson*, 1932

6. Parker AE. Study on the main posterior-lymph-channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genito-urinary system. *Am J Anat* 1935; 56:409
7. Marshall FF, Powell KC. Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: anatomical and therapeutic considerations. *J Urol* 1982; 128:677-81
8. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K, Satoh T. Distant metastases of renal cell carcinoma in nephrectomised cases. *J Urol* 1982; 127:1092-5
9. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N et al. Regional lymph node metastasis in renal cell carcinoma: incidence, distribution and its relation to other pathological findings. *Eur Urol* 1990; 18:88-93
10. Giberti C, Oneto F, Martorana G et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31:40-48
11. Johnsen JA, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. *J Urol* 1997; 157:450-453
12. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49:324-31
13. Greene FL, Page D, Fleming ID et al. (eds) *AJCC cancer staging manual. 6th ed. Springer-Verlag, New York; 2002*
14. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 45:692-705
15. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-1631
16. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 345:1711-1712
17. Lam JS, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Long term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2006; 24:255-66
18. Giuliani L, Giberti C, Oneto F. Lymph node metastases in renal cell carcinoma. In: EORTC Genito Urinary Group Monograph 11: Recent progress in bladder and kidney cancer. *Prog Clin Biol Res* 1992; 378:153-60
19. Blute MI, Leibovich BC, Cheville JC et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary

- pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172:465-9
20. Schafhauser W, Ebert A, Brod J et al. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1999; 19:1573-1578
 21. Terrone C, Guercio S, De Luca S, Poggio M et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 91:37-40
 22. Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH. Detection and significance of occult axillary metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978; 42:2025-31
 23. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990; 144:243-245
 24. Karakiewicz PI, Trinh Q, Bhojani N. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease specific survival. *Eur Urol* 2007; 51:1616-24
 25. Ward JF, Blute ML, Cheville JC. The influence of pNx/pN0 grouping in a multivariate setting for outcome modeling in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 168:56-60
 26. Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the national Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Urology* 2005; 65:675-80
 27. Camp RL, Rimm EB, Rimm DL. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer* 2000; 88:108-13
 28. deKernion JB. Lymphadenectomy for renal cell carcinoma. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am* 1980; 7:697-703
 29. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *Eur Urol* 1999; 36:570-575
 30. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Roviola S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143:468-73

31. Giuliani L, Oneto F, Giberti C et al. Retroperitoneal lymph node dissection in renal cell carcinoma. In Donohue JP (ed) *Lymph node surgery in urology. ISIS medical media, Oxford, 1995; 21-30*
32. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980; 7:705-9
33. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 146:1224-7
34. Minervini A, Lilas L, Moretti G et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with unsuspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int* 2001; 88:169-72
35. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz BJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003; 169:2076-83
36. Freedland SJ, DeKernion JB. Role of lymphadenectomy for patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2003; 5:191-5
37. Pizzocaro G, Piva L. Pros and cons of retroperitoneal lymphadenectomy in operable renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1990; 18(suppl 2):22-3
38. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:68-72
39. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:1611-23
40. Canfield SE, Kamat AM, Sanchez-Ortiz RF, Detry M, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* 2006; 175:864-9
41. Phillips E, Messing EM. Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Urology* 1993; 41:9-15
42. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000; 164:322-5
43. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O et al. Oncological safety of laparoscopic surgery for

- urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 2003; 169:2072-5
44. Beldegrun A, Tsui KH, deKernion JB, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol* 1999; 17:2868-75
 45. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004; 171:2181-5
 46. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999; 162:1930-3
 47. Mattar K, Finelli A. Expanding the indications for laparoscopic radical nephrectomy. *Curr Opin Urol* 2007; 17:88-92
 48. Permongsol S, Lima GC, Warlick CA et al. Postchemotherapy laparoscopic radical retroperitoneal lymph node dissection. Evaluation of complications. *Urology* 2007; 69:361-5
 49. Simmons MN, Kaouk J, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy with hilar lymph node dissection in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 70:43-6

6.3 Chirurgia laparoscopica renale

La descrizione della prima nefrectomia laparoscopica nel 1991 da parte di Ralph Clayman (1) è comunemente accettata come l'inizio dell'era della moderna laparoscopia urologica. Da questo prima incoraggiante pubblicazione, in cui era descritto l'intervento, della durata di circa 9 ore, in una paziente anziana, impiegando un accesso transperitoneale, il numero di pubblicazioni relative alla riproducibilità ed efficacia della nefrectomia laparoscopica è aumentato progressivamente negli anni, in particolar modo per quanto concerne la nefrectomia laparoscopica per le patologie benigne (2,3). Data la posizione retroperitoneale del rene, grazie alla corretta codifica della creazione dello spazio retroperitoneale proposta da Gaurr (4), accanto alla nefrectomia laparoscopica transperitoneale vennero descritti approcci retroperitoneoscopici di altrettanta validità ed efficacia.

Infatti, i vantaggi della chirurgia minimamente invasiva apparivano particolarmente evidenti nella chirurgia renale rispetto alla chirurgia a cielo aperto: minori sanguinamenti, ridotto dolore post-operatorio e conseguente minor degenza, più rapida convalescenza e ripresa della vita di relazione e delle attività lavorative. Da ultimo, di importanza soprattutto nei pazienti più giovani, un miglior risultato estetico.

All'inizio degli anni '90, vi erano alcune remore relativamente alle possibili problematiche di efficacia oncologica della laparoscopia, motivo per cui la chirurgia laparoscopica oncologica renale (nefrectomia radicale) era confinata presso alcuni centri pionieristici di elezione, dedicati alla laparoscopia urologica.

Negli anni, l'evidenza di una adeguatezza oncologica della nefrectomia radicale laparoscopica, con risultati equivalenti alla nefrectomia radicale a cielo aperto (5,6) associata alla corretta codifica delle tecniche chirurgiche laparoscopiche da un lato e dallo sviluppo tecnologico dall'altro ha consentito un'accettazione sempre più ampia da parte della comunità urologica di questo intervento, con conseguente progressiva e capillare diffusione.

Inoltre, con la diffusione delle tecniche chirurgiche *nephron-sparing* (vedi cap. 6.4), che hanno documentato una equivalenza oncologica alla nefrectomia radicale nelle lesioni renali T1, parallelamente alla diffusione della nefrectomia laparoscopica si è assistito alla codifica e alla progressiva diffusione della tumorectomia renale laparoscopica (7,8), intervento sicuramente più complesso e che richiede una

esperienza laparoscopica importante. In questi centri la nefrectomia laparoscopica rappresenta lo standard terapeutico. Nell'ottica di un sempre maggior interesse alla riduzione della invasività degli atti terapeutici, sfruttando i vantaggi delle tecniche laparoscopiche, da ultimo sono state presentate tecniche di ablazione *in situ* dei tumori renali, impiegando diverse forme di energia. (vedi cap. 6.5).

Indicazioni e controindicazioni alla chirurgia laparoscopica renale

Grazie alla progressiva codifica della tecnica chirurgica di nefrectomia radicale laparoscopica, con accesso sia transperitoneale sia retroperitoneale, le indicazioni alla chirurgia laparoscopica renale sono virtualmente le stesse della chirurgia renale a cielo aperto. Infatti, è stata documentata la fattibilità ed efficacia della nefrectomia radicale laparoscopica per lesioni di grosse dimensioni (9), con invasione neoplastica della vena renale (10) e la nefrectomia radicale citoriduttiva (11), così come sono state riportate diverse tecniche per consentire l'esecuzione di una corretta ischemia fredda in corso di tumorectomia renale laparoscopica in casi "difficili" (12,13), similmente a quanto riportato nella chirurgia *open*, al fine di ridurre i danni funzionali al parenchima renale residuo.

Pertanto, le controindicazioni assolute alla chirurgia laparoscopica renale rimangono i tumori renali permagni o con importante trombosi del distretto venoso (trombi cavali estesi) oppure le condizioni generali del malato, che controindichino l'esecuzione di un intervento laparoscopico, quali una severa cardiopatia-vasculopatia, una severa broncopneumopatia, squilibri non correggibili della coagulazione o stati settici.

Le altre controindicazioni "storiche" alla laparoscopia, quali obesità, precedenti interventi di chirurgia addominale, età avanzata del paziente, eccetera, si sono dimostrate relative all'esperienza laparoscopica del *team* chirurgico.

Tabella 1 Elenco delle controindicazioni all'esecuzione di un intervento di chirurgia renale laparoscopica

<i>Controindicazioni assolute</i>	<i>Controindicazioni relative</i>
- Severa cardiopatia - Severa vasculopatia - Coagulopatie non correggibili - Stati settici - Tumori renali permagni - Trombosi cavale neoplastica	- Precedente chirurgia addominale - Obesità - Paziente anziano - Grosse masse - Trombosi neoplastica vena renale - Tumori renali metastatici - Anomalie vascolarizzazione renale - Ectopia renale

Preparazione del paziente alla chirurgia laparoscopica renale

Come per tutti gli interventi di chirurgia maggiore, anche per la chirurgia laparoscopica del rene è richiesta un'adeguata preparazione del paziente all'intervento. Soprattutto per l'approccio transperitoneale, considerata la posizione anatomica dell'organo bersaglio, è consigliata un'adeguata decompressione intestinale al momento dell'intervento, al fine di avere una ottimale visuale dell'area chirurgica. Anche se si opta per un accesso retroperitoneoscopico, la decompressione intestinale risulta utile per consentire di anteriorizzare il più possibile il sacco peritoneale e creare una più ampia camera di lavoro retroperitoneoscopica.

In caso di accidentali lesioni intestinali durante l'intervento, avere un intestino preparato consente inoltre, una possibile gestione conservativa e laparoscopica della complicanza.

Il paziente dovrà pertanto iniziare un regime alimentare povero di scorie qualche giorno prima dell'intervento ed eseguire una preparazione farmacologica e meccanica dell'intestino il giorno antecedente l'intervento. Nel *counseling* pre-operatorio, è fondamentale spiegare al paziente la possibilità di una potenziale conversione chirurgica tradizionale durante l'intervento e questa evenienza dovrà essere chiaramente scritta nel consenso informato.

Al momento dell'induzione dell'anestesia deve essere somministrata un antibiotico profilassi; la profilassi tromboembolica con eparina a basso peso molecolare viene utilizzata o routinariamente o solo in

caso di necessità. Devono essere inoltre inseriti il sondino nasogastrico ed il catetere vescicale al fine di decomprimere stomaco e vescica durante l'atto chirurgico e monitorare la diuresi intra-operatoria del paziente.

Nel caso di una tumorectomia renale, se per le dimensioni o la posizione del tumore, è prevedibile un'apertura della via escretrice, è consigliabile posizionare preventivamente per via endoscopica un cateterino ureterale che risalga sino alla pelvi renale, al fine di poter iniettare del blu di metilene diluito durante l'intervento, sia per evidenziare la sede dell'apertura sia per monitorare la corretta chiusura della via escretrice. La permanenza di un cateterino ureterale per alcuni giorni dopo l'intervento facilita la detersione della via escretrice e riduce il rischio di formazione di una fistola urinosa.

La nefrectomia laparoscopica: note di tecnica

Di seguito, sono descritti i principali passaggi di tecnica della nefrectomia laparoscopica, sia con accesso transperitoneale che retroperitoneale, impiegati presso il Dipartimento di Urologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

Nefrectomia laparoscopica transperitoneale

Il paziente viene posizionato sul fianco a 60°, in posizione lombotomica, con il letto flessso al fine di ampliare lo spazio tra l'arcata costale e la cresta iliaca e sollevare l'area chirurgica. Nella Figura 1 è riportata la posizione del paziente sul tavolo operatorio. Questa posizione consente una ottimale mobilitazione della matassa intestinale inferiormente, ottimizzando la visione dell'area chirurgica. Il campo operatorio viene preparato sterilmente e la cute disinfettata per un'area che va dai capezzoli al pube in senso craniocaudale ed anteriormente all'ombelico e posteriormente sino alla spina dorsale.

Date le differenze anatomiche tra lato destro e lato sinistro, impiegando un accesso laparoscopico transperitoneale, vi sono alcune differenze sia nel posizionamento delle porte operative sia nella tecnica chirurgica specifica da un lato all'altro.

Nefrectomia laparoscopica transperitoneale destra

L'induzione del pneumoperitoneo viene eseguita sempre con tecnica di Hasson (pneumoperitoneo aperto) e la prima porta (porta ottica) viene posizionata a livello pararettale, 2-3 cm cranialmente all'ombelico. Durante il posizionamento delle porte, la pressione intra-addominale

viene tenuta a 15 mmHg in modo da ottenere una adeguata tensione della parete addominale durante l'inserimento dei *trocar*; la pressione viene invece abbassata a 12 mmHg durante l'intervento. Infatti, tale valore rappresenta un ottimale compromesso tra una adeguata camera di lavoro ed un ridotto riassorbimento sistemico di CO₂ durante la procedura che potrebbe comportare, soprattutto nei soggetti più anziani, problematiche anestesiologiche sia di ipercapnia che di ridotto ritorno venoso. Le altre 2 porte operative vengono posizionate, rispettivamente, lievemente cranialmente al punto di mezzo tra spina iliaca anteriore superiore ed ombelico (*trocar* da 10 mm) e in pararettale 1 cm inferiormente all'arcata costale (*trocar* da 5 mm). Generalmente vengono posizionate altre due porte da 5 mm, una 1 cm inferiormente al processo xifoideo per la retrazione del fegato ed una all'altezza della porta ottica, lungo la linea ascellare posteriore, impiegata dall'assistente. Nella Figura 2 è riportato lo schema di posizionamento delle porte per la nefrectomia laparoscopica destra. Viene sempre impiegata un'ottica da 30°. Una volta lisate eventuali aderenze omentali od intestinali e reintro medialmente il fegato per esporre il peritoneo parietale posteriore, il primo tempo dell'intervento prevede l'incisione della flessura epatica del colon e la medializzazione del duodeno, al fine di isolare il punto di passaggio tra la Gerota, che riveste il polo renale inferiore ed il muscolo psoas posteriormente ed identificare la vena cava medialmente. Una volta identificato il corretto piano di clivaggio avascolare, il polo renale inferiore viene reintro anteriormente e cranialmente, al fine di identificare l'uretere dx, la vena gonadica e la vena cava. L'uretere viene sezionato tra *clip* e la vena gonadica, se non è prevista la contestuale esecuzione di una ampia linfektomia, può essere risparmiata. La progressiva retrazione del polo renale inferiore da parte dell'assistente consente una adeguata dissezione, mediante pinze bipolari ed uncino coagulatore, del tessuto fibroadiposo a livello del profilo laterale della vena cava e procedendo in senso craniale è possibile esporre ed isolare il peduncolo vascolare renale. Arteria e vena renale vengono isolate a 360°. L'arteria viene clippata e sezionata e similmente avviene per la vena che, a seconda delle preferenze del chirurgo, può essere sezionata impiegando delle apposite clip vascolari oppure mediante impiego di una suturatrice meccanica. Se l'arteria renale è in posizione profonda e craniale, nascosta dalla vena, è sufficiente identificarla ed isolarla quanto basta per il posizionamento di una *clip*, al fine di interrompere l'irrorazione

al rene. Una volta controllata e sezionata la vena, sarà poi possibile il corretto controllo vascolare e sezione dell'arteria. Dopo la sezione dei vasi renali la dissezione del rene avviene in direzione mediale e postero-mediale. Se è pianificata la contestuale surrenalectomia occorre procedere nella dissezione lungo il profilo laterale della vena cava, sino ad incontrare l'emergenza della vena surrenalica principale destra, che deve essere clippata e sezionata. Da ultimo, viene inciso l'angolo diedro tra il peritoneo posteriore, lo psoas ed il profilo laterale del rene al fine di completare la dissezione del rene e completare la nefrectomia.

Nefrectomia laparoscopica transperitoneale sinistra

La posizione del paziente, la tecnica di induzione del pneumoperitoneo, la posizione delle due porte operative e di quella per l'assistente sono sovrapponibili a quanto descritto per la nefrectomia radicale destra. Generalmente, non è necessaria una porta specifica per la retrazione della milza. Il primo tempo dell'intervento prevede una ampia incisione della linea di Toldt, dalla flessura splenica sino al sigma, al fine di medializzare in modo importante il colon discendente ed esporre la faccia anteriore della Gerota. Inoltre, occorre incidere la riflessione peritoneale retrostante alla milza (legamenti splenocolico e splenorenale), in modo da mobilizzare per gravità la milza medialmente e facilitare la mobilizzazione della coda del pancreas dall'area chirurgica. Si identifica il punto di passaggio tra polo renale inferiore e muscolo psoas e si retrae antero-medialmente il polo renale inferiore, al fine di identificare l'uretere e la vena gonadica sinistra. Come norma generale, l'uretere si trova sempre più medialmente di quanto ci si aspetti, in quanto retratto verso la linea mediana dalla mobilizzazione del colon. Uretere e vena gonadica vengono separatamente sezionati tra *clip* e la progressione della retrazione del polo renale inferiore consente di disseccare, con pinza bipolare ed uncino coagulatore, il tessuto fibroadiposo lateralmente alla aorta sino ad identificare il peduncolo renale. Durante questa dissezione, particolare attenzione deve essere prestata all'eventuale presenza di una vena emiazigos, che può mascherare la arteria renale sx. Il peduncolo vascolare renale viene controllato e sezionato come descritto per il lato destro, con sezione della vena renale prossimamente o distalmente alla vena surrenalica sx, a seconda che sia necessaria o meno la contestuale asportazione del surrene sinistro.

La dissezione del rene dai tessuti circostanti avviene similmente a quanto già descritto per il lato destro.

Presso il Dipartimento di Urologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano viene sempre estratto l'organo intero, preventivamente posizionato all'interno di un apposito sacchetto, attraverso un ampliamento della porta più declive, per motivi estetici. Dopo aver abbassato la pressione di insufflazione a 5/6 mmHg, viene controllata l'emostasi e, se necessario, posizionato un drenaggio per 24 ore. Le porte vengono rimosse sempre sotto visione diretta e le ferite chirurgiche suture, quelle di 10 mm o superiori ponendo attenzione a chiudere la fascia in modo da evitare incarcerazione di anse intestinali.

Nefrectomia laparoscopica retroperitoneale

Il paziente viene posizionato sul letto operatorio in posizione lombotomica a 90° o addirittura leggermente in avanti al fine di spostare anteriormente per gravità, quanto più possibile, il sacco peritoneale ed il suo contenuto. Il letto viene flesso di almeno 30° per aumentare lo spazio tra l'arcata costale e la cresta iliaca ed elevare l'area chirurgica. L'accesso allo spazio retroperitoneale avviene mediante un' incisione di 1.5 cm circa, a livello della punta della 12^a costa. Si esegue una dissezione smussa dei piani muscolo fasciali mediante l'impiego di retrattori ad S, sino a giungere nel grasso retroperitoneale. A differenza del peritoneo che viene agevolmente insufflato creando una ottimale camera di lavoro, lo spazio retroperitoneale è una cavità virtuale, che deve essere creata mediante dilatazione meccanica per ottenere una camera di lavoro prima di essere insufflata. Presso il Dipartimento di Urologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano è utilizzata un'originale tecnica di dilatazione a palloncino (14), che consente la rapida ed efficace creazione dello spazio retroperitoneoscopico. La porta ottica viene posizionata a livello di questo accesso. Le due porte operative vengono posizionate, come illustrato nella Figura 4, a livello dell'angolo tra il muscolo sacrospinoso e la 12^a costa, posteriormente, e lungo la linea ascellare anteriore alcuni centimetri cranialmente alla cresta iliaca. Un'ulteriore porta per l'assistente viene posizionata lungo la linea ascellare anteriore, a livello della 11^a costa. Tutte le porte secondarie vengono posizionate sotto visione laparoscopica. Anche per l'accesso retroperitoneoscopico viene impiegata un'ottica di 30° per la visione. A differenza dell'accesso transperitoneale, nell'accesso retroperitoneale la tecnica è simile sia per il lato destro sia per quello sinistro. Il primo

tempo dell'intervento prevede una dissezione della Gerota dallo psoas, con conseguente anteriorizzazione del rene ed ulteriore incremento della camera di lavoro. Questa manovra consente di esporre la vena cava a dx ed il margine aortico a sx, oltre che identificare ed isolare l'uretere da entrambi i lati. L'uretere viene isolato e sezionato tra *clip*. Scorrendo lungo il margine della vena cava e dell'aorta, si identifica velocemente ed in modo diretto il peduncolo vascolare renale. Considerando l'anatomia ed il tipo di approccio chirurgico, l'arteria compare per prima a livello del campo operatorio, consentendone un agevole controllo. Affianco alla arteria, subito cranialmente o caudalmente, si identifica la vena renale che viene controllata e sezionata similmente a quanto descritto nella nefrectomia transperitoneale. La dissezione deve procedere in senso craniale per isolare il polo renale superiore. Da ultimi, vengono liberati i rapporti tra il peritoneo e la Gerota anteriormente, in modo da liberare completamente il rene che viene estratto mediante l'impiego dell'apposito sacchetto per organi. Dopo l'adequato controllo dell'emostasi, un drenaggio viene lasciato in sede per 24 ore se necessario.

La tumorectomia/resezione parziale di rene laparoscopica: note di tecnica

Così come per la nefrectomia radicale, anche per la tumorectomia/resezione parziale di rene laparoscopica, la scelta dell'approccio chirurgico può essere trans o retro-peritoneoscopico. La scelta dell'accesso può essere legato ad una precedente chirurgia oppure alla posizione della neoplasia: una lesione anteriore sarà più facilmente approcciata per via transperitoneale, mentre una massa posteriore viene più direttamente aggredita con un accesso retroperitoneoscopico. Indipendentemente dalla posizione della lesione da trattare, in caso di tumorectomie per lesioni di più grosse dimensioni, è consigliabile un accesso transperitoneale, grazie alla maggior camera di lavoro e di movimento offerto da questo approccio. Il posizionamento del paziente e delle porte operative è del tutto sovrapponibile a quanto descritto per la nefrectomia laparoscopica (sia trans sia retroperitoneale). Il primo *step* dell'intervento è l'isolamento del peduncolo vascolare renale. Anche per questo tempo dell'intervento, la tecnica chirurgica è la stessa già descritta per la nefrectomia. Una volta isolati i vasi renali, in particolare l'arteria renale, la Gerota viene incisa e la superficie renale esposta con

identificazione della lesione renale da estirpare. Il grasso peritumorale viene escisso ed inviato per l'esame istologico a scopo stadiativo. Se necessario, al fine di correttamente identificare la lesione renale e per valutarne i rapporti in profondità con il circostante parenchima, può essere impiegata una apposita sonda ecografia laparoscopica. La tecnica della tumorectomia laparoscopica duplica la tecnica impiegata per la tumorectomia a cielo aperto: clampaggio del peduncolo renale (ischemia a caldo), resezione della lesione renale con forbici a lama fredda (per una adeguata valutazione istologica dei margini di resezione) e controllo dell'emostasi a livello della trancia di sezione. Sono state proposte diverse tecniche di controllo e clampaggio temporaneo del peduncolo renale; le maggiormente impiegate sono l'impiego di *bulldog clamp* per il controllo selettivo dei vasi (arteria e/o vena), il clampaggio *en block* con pinza *statinsky* oppure mediante un clampaggio con un *turniquet*, passato per via transcutanea. Il controllo ottimale dell'emostasi ed eventualmente dell'integrità della via escrettrice a livello della trancia di sezione rappresenta sicuramente il punto più critico dell'intervento.

In caso di apertura della cavità escrettrice durante la fase di tumorectomia, l'iniezione di blu di metilene attraverso il cateterino ureterale preventivamente posizionato, permette di evidenziare correttamente la sede dell'apertura della via escrettrice e successivamente, la sua corretta sutura. La tecnica di emostasi del parenchima a livello della trancia di sezione prevede l'impiego simultaneo di argon *beam*, suture compressive con apposizione a livello del difetto di tessuto di tamponi emostatici a base di cellulosa ossidata e rigenerata e gel emostatico con gelatina di collagene e trombina, in modo da minimizzare il rischio di sanguinamenti post-operatori.

Se possibile, al termine della procedura la Gerota viene ricostruita sopra l'area chirurgica.

In caso di tumorectomia renale viene sempre posizionato per almeno 24-48 ore un drenaggio nella loggia renale, mentre il pezzo operatorio viene rimosso mediante l'impiego dell'apposito sacchetto per organi.

Risultati della chirurgia laparoscopica del rene

Come già anticipato, i risultati oncologici della nefrectomia radicale laparoscopica e della tumorectomia radicale laparoscopica si sono rivelati equivalenti ai risultati dei corrispettivi interventi a cielo aperto, offrendo però i vantaggi tipici della chirurgia minimamente invasiva e,

mediamente, un tasso di complicanze inferiori. Nelle Tabelle 2 e 3 sono riportati i risultati di alcuni tra i più significativi studi di valutazione e *follow-up* relativi alla nefrectomia radicale ed alla tumorectomia laparoscopica.

Tabella 2 Nefrectomia laparoscopica

<i>Autori</i>	<i>Tecnica</i>	<i>n. paz.</i>	<i>Volume tumore (cm)</i>	<i>Deg. (gg)</i>	<i>Perdite emat. (ml)</i>	<i>FU medio (mesi)</i>	<i>DFS 5 anni</i>	<i>CSS 5 anni</i>
Permpongkosol, 2005	LRN	67	5.1	NR	NR	73	94	97
Chan, 2001	LRN	67	5.1	3.8	289	36	95	NR
Ono, 2001	LRN	103	3.1	NR	245	29	95	NR
Portis, 2002	LRN	64	4.3	4.8	219	54	92	98
Dunn, 2000	LRN	61	5.3	3.4	172	25	91.4*	NR
Saika, 2003	LRN	195	3.7	NR	248	40	91	NR
Colombo, 2007	LRN	45	5.8	1.4	183	60	NR	90
Hemal, 2007	LRN	41	9.9	3.6		51	92	95
Gill, 2000	LPN**	53	4.6	1.6	128	13	NR	NR

DFS disease free survival * a 2 anni

CSS cancer specific survival

** LPN retroperitoneale

Tabella 3 Tumorectomia laparoscopica

<i>Autori</i>	<i>n. paz.</i>	<i>Volume tumore (cm)</i>	<i>Perdite emat.</i>	<i>FU medio (mesi)</i>	<i>Fistole urin. (%)</i>	<i>Recidive locali (%)</i>	<i>DFS 5 anni</i>	<i>CSS 5 anni</i>
Link, 2005	217	2.6	385	37.7	1.4	1.4	97	100
Moinzadeh, 2006	100	3.1	219	42.6	NR	0	100	100
Permpongkosol, 2006	85	2.4	436	40.4	1.2	2	91	NR
Ramani, 2005	200	2.9	247	NR	4.5	NR	NR	NR
Wright and Porter, 2005	51	2.3	270	25.6	4	NR	NR	NR
Gill, 2007	771	2.7	300	16	3.1	1.4	NR	97.9
Lane, 2007	56	2.9		68		1	97	100
Weld, 2006	60	2.4	225	25	8	0	100	NR
Jeschke, 2001	51	2.0	282	34	6	0	100	100
Wille, 2006	44	2.8	NR	15	4.5	0	100	NR

DFS disease free survival

CSS cancer specific survival

Prospettive future

Grazie alla ampia diffusione delle moderne tecniche di *imaging* ed il progressivo aumento dei programmi di *screening*, l'urologo moderno si trova sempre più frequentemente coinvolto nella gestione e trattamento di piccole masse renali, inferiori a 4 cm, diagnosticate incidentalmente (vedi cap. 5). In considerazione del fatto che circa il 20% di queste lesioni risulta di natura benigna all'esame istologico definitivo (15,16) e che frequentemente, queste masse hanno una ridotta aggressività biologica, la necessità di trattamenti minimamente invasivi, con ridotto impatto sulla funzionalità renale, ma oncologicamente efficaci, è una esigenza universalmente sentita da parte della comunità urologica. In questa ottica hanno trovato sviluppo ed applicazione le tecniche *nephron-sparing* e di "ablazione ad ago", mediante l'impiego di diverse forme di energia tumoricida direttamente portata a livello della lesione da trattare. Tra le diverse forme di energia proposte, la radiofrequenza e la crioablazione laparoscopica sono le due maggiormente studiate ed impiegate nella pratica clinica (vedi cap. 6.5).

La crioablazione si è dimostrata però la tecnica oncologicamente preferibile, consentendo un miglior controllo della lesione indotta sia da un punto di vista visivo sia strumentale intra-operatorio. Il *follow-up* della crioablazione laparoscopica è incoraggiante, con risultati a medio termine paragonabili quelli della tumorectomia renale ma con una ridotta morbilità e complicità (17,18).

Figura1: Posizionamento del paziente sul letto operatorio

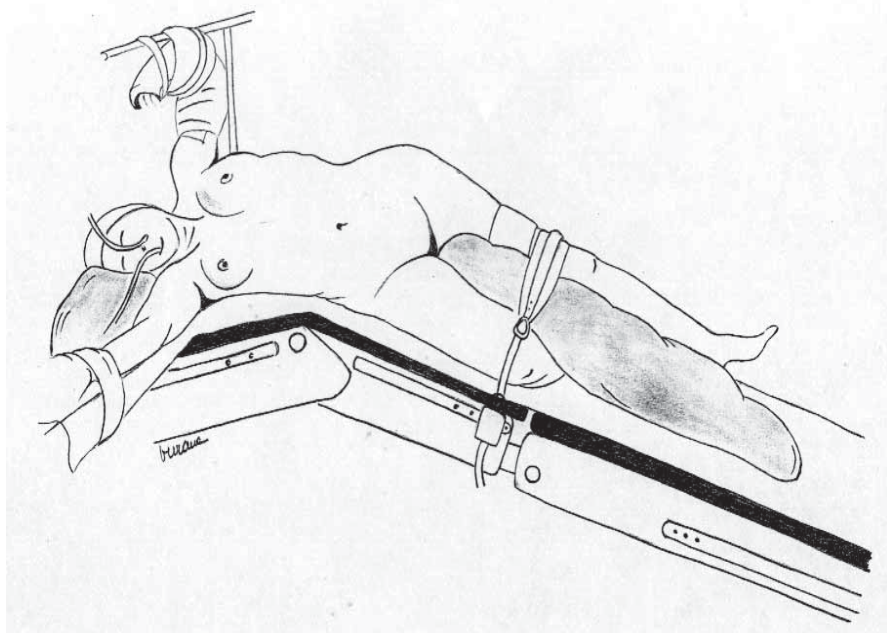


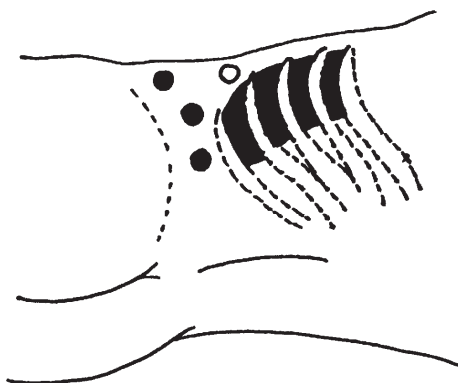
Figura 2: Posizionamento dei *trocars* per la chirurgia renale laparoscopica transperitoneale destra



Figura 3: Posizionamento dei *trocars* per la chirurgia renale laparoscopica transperitoneale sinistra



Figura 4: Posizionamento dei *trocars* per la chirurgia renale retroperitoneoscopica



BIBLIOGRAFIA

1. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG, Long SR. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991 Aug; 146(2):278-82
2. Kerbl K, Clayman RV, Mc Dougall E, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy: current status. *Arch Esp Urol* 1993 Sep; 46(7):581-4
3. Gill IS, Kerbl K, Clayman RV. Laparoscopic surgery in urology: current applications. *AJR Am J Roentgenol* 1993 Jun; 160(6):1167-70 Review
4. Gaur DD. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. *J Urol* 1992 Oct; 148(4):1137-9
5. Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, Kumar R. Oncologic outcome of 132 cases of laparoscopic radical nephrectomy with intact specimen removal for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2007 Dec; 25(6):619-26
6. Eskicorapci SY, Teber D, Schulze M, Ates M, Stock C, Rassweiler JJ. Laparoscopic radical nephrectomy: the new gold standard surgical treatment for localized renal cell carcinoma. *Scientific World Journal* 2007 Apr 9; 7:825-36
7. Janetschek G, Daffner P, Peschel R, Bartsch G. Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma. *J Urol* 1998 Apr; 159(4):1152-5
8. Hoznek A, Salomon L, Antiphon P, Radier C, Hafiani M, Chopin DK, Abbou CC. Partial nephrectomy with retroperitoneal laparoscopy. *J Urol* 1999 Dec; 162(6):1922-6
9. Wszolek MF, Wotkowicz C, Libertino JA. Surgical management of large renal tumors. *Nat Clin Pract Urol* 2008 Jan; 5(1):35-46
10. Steinnerd LE, Vardi IY, Bhayani SB. Laparoscopic radical nephrectomy for renal carcinoma with known level I renal vein tumor thrombus. *Urology* 2007 Apr; 69(4):662-5
11. Healy KA, Marshall FF, Ogan K. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006 Aug; 6(8):1295-304
12. Gill IS, Abreu SC, Desai MM, Steinberg AP, Ramani AP, Ng C, Banks K, Novick AC, Kaouk JH. Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol* 2003 Jul; 170(1):52-6

13. Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. *J Urol* 2004; 171(1):68-71
14. Cestari A, Guazzoni G, Naspro R, Montorsi F, Riva M, Zaroni M, Rigatti L, Buffi N, Rigatti P. Original dissecting balloon for retroperitoneal laparoscopy: cost-effective alternative to commercially available device. *J Endourol* 2007 Jul; 21(7):714-7
15. Glassman D, Chawla SN, Waldman I, Johannes J, Byrne DS, Trabulsi EJ, Gomella LG. Correlation of pathology with tumor size of renal masses. *Can J Urol* 2007 Aug; 14(4):3616-20
16. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct; 68(4):737-40

6.4 Nefrectomia parziale

Premesse storiche ed indicazioni

Dal 1879 al 1990, Tillman, Tuffie, Bardenheuer e Paoli con studi sperimentali stabilirono la fattibilità della resezione parziale di rene. Nel 1887, Czerny eseguì per la prima volta nella storia della medicina una nefrectomia parziale di rene per neoplasia. I successivi tentativi (Kummell, 1890; Bardenheuer, 1891 e Block, 1895) esitarono nella morte del paziente per shock emorragico, setticemia o uremia. Nello stesso periodo, la nefrectomia lombare si affermò come lo standard della chirurgia renale e la chirurgia conservativa rimase relegata a sporadici casi segnalati in letteratura. All'inizio del '900, Gregoire introdusse la nefrectomia radicale transperitoneale, che rimase lo standard della chirurgia oncologica renale sino all'inizio degli anni '50. Tuttavia, Goldstein nel 1937 in una serie di 34 nefrectomie parziali per neoplasia non riportò alcun caso di emorragia o fistola urinosa. Semb, nel 1949 e Dufour, nel 1925 riportarono risultati analoghi su 25 casi. Numerosi studi autoptici evidenziarono che neoplasie renali di dimensioni contenute difficilmente sviluppavano metastasi. Per esempio, Bell nel 1938 evidenziò che solo 1 paziente su 38 (2%) con tumore di dimensioni di 3 cm aveva sviluppato metastasi rispetto al 7% di pazienti con tumore < 5 cm e all'83% con tumore < 10 cm. Nel 1950, Vermoten, basandosi sulle pubblicazioni di Goldstein, Semb, Dufour e Bell e sui propri studi di microscopia, postulò che una resezione parziale di neoplasia di dimensioni contenute con un margine di 1 cm di tessuto sano era tecnicamente fattibile ed oncologicamente sicura. Ad ogni modo, nei successivi 40 anni la nefrectomia parziale è stata relegata a pazienti monorene o con neoplasia bilaterale (indicazione assoluta) o con rene controlaterale parzialmente funzionante (indicazione relativa). Nel frattempo, nel 1962 Poutasse applicò la distribuzione segmentale arteriosa del rene alla chirurgia e Kerr e Klotz negli anni '59 e '60 introdussero l'ipotermia renale. Nel 1975, Wickham eseguì una revisione della letteratura mondiale dal 1954 al 1974 e riportò una sopravvivenza a 5 anni del 72% in 37 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale per neoplasia bilaterale o in monorene. Negli anni '70, numerosi urologi, quali Puigvert, Herr, Novick e Marberger, come già aveva fatto Vermoten, cominciarono seriamente a pensare all'utilità di rimuovere un rene prevalentemente sano per una neoplasia localizzata di dimensioni contenute, anche in presenza di un rene controlaterale

normale. Negli anni '80, inizia l'era della nefrectomia parziale con rene controlaterale normale.

Attualmente, le indicazioni standard alla nefrectomia parziale sono da dividere nelle seguenti categorie:

- assolute (mono rene anatomico o funzionale, neoplasie bilaterali)
- relative (rene controlaterale affetto da una condizione che può determinare una disfunzione renale in futuro o forme ereditarie di carcinoma renale con alta probabilità di interessamento del rene controlaterale)
- elettiva (carcinoma del rene localizzato unilateralmente, rene controlaterale normale).

Risultati oncologici

Sopravvivenza cancro specifica e confronto con la nefrectomia radicale

Considerando i risultati delle casistiche pubblicate dal 1980 al 2008 (1-32), sono disponibili dati su 5.271 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale a cielo aperto con indicazione, assoluta, relativa od elettiva. Il *follow-up* medio varia da 8 a 120 mesi, l'incidenza di recidiva locale da 0 a 10%, la sopravvivenza cancro specifica dal 72 al 100% (Tabella 1).

<i>Primo Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Riferimento bibliografico</i>	<i>Numero pazienti</i>	<i>Sopravvivenza cancro specifica (%)</i>	<i>Recidiva locale %</i>	<i>Follow-up medio (mesi)</i>
Jacobs	1980	1	51	84	10.0	60
Marshall	1984	2	10	90	10.0	25
Bazeed	1986	3	51	96	4.0	36
Carini	1988	4	35	89	3.0	46
Morgan	1990	5	104	89	6.0	20
Selli	1991	6	56	90	4.0	46
Provet	1992	7	44	88	2.0	36
Steinbach	1992	8	121	90	4.1	47
Moll	1993	9	142	98	1.4	35
Trasher	1994	10	21	100	0	40
Lerner	1996	11	185	89	5.9	44

segue

D'Armiento	1997	12	19	95	0	70
Indudhara	1997	13	35	100	0	37
Van Poppel	1998	14	76	96	0	75
Hafez	1999	15	485	92	3.2	47
Barbalias	1999	16	41	98	7.3	59
Belldegrun	1999	17	146	93	2.7	8
Herr	1999	18	70	97	1.5	120
Lee	2000	19	79	96	0	40
Fergany	2000	20	107	72	4.0	104
Piper	2001	21	67	93	0	60
McKiernan	2002	22	246	93	< 1.0	25
Puppo	2004	23	94	99	0	59
Patard	2004	24	151	96	1.3	65
Leibovich	2004	25	90	97	5.0	49
Becker	2006	26	311	94	1.0	66
Carini (1b)	2006	27	71	85	4.5	74
Carini (1a)	2006	28	232	94	1.5	76
Fergany	2006	29	400	82	3.5	44
Antonelli	2007	30	176	96	NR	60
Antonelli	2007	30	52	93	NR	60
Gill	2007	31	1.029	99	1.5	34
Pahernik	2008	32	474	97.3	2.3	56

Le casistiche più numerose sono quelle recentemente pubblicate da Becker (26), Carini (28), Gill (31), Pahernik (32) e Fergany (29). Nella serie di Becker, 241 pazienti sono stati trattati con nefrectomia parziale elettiva per neoplasia. Ad un *follow-up* mediano di 64 mesi, la mortalità per tutte le cause era il 13.4% e cancro correlata l'1.8%. All'esame patologico, le dimensioni delle neoplasie asportate variavano da 0.5 a 8 cm con una mediana di 3 cm. Le neoplasie erano nell'81.3% pT1a, nel 15.4% pT1b, nel 2.1% pT2 e nello 0.9% pT3 (26).

Nello studio di Carini pubblicato nel 2006 sono riportati i risultati a lungo termine della semplice enucleazione di neoplasie renali pT1a in 257 pazienti trattati con indicazione elettiva. La sopravvivenza a 5 e 10 anni cancro specifica era del 96.7 e 94.7% rispettivamente.

La sopravvivenza libera da progressione era il 96 e 94%. In generale, la percentuale di pazienti in cui la neoplasia era progredita era del 6.4%, di cui l'1.5% per recidiva locale isolata (28).

Nella serie di Gill, 1.029 pazienti sono stati sottoposti a nefrectomia parziale a cielo aperto. L'indicazione era elettiva solo nel 35% dei pazienti e ben il 31.4% aveva una neoformazione renale > 4 cm alla stadiazione pre-opearotoria. Il *follow-up* mediano era di 2.8 anni, con un range 0-7.6 anni. Il controllo oncologico a 3 anni era valutabile in 676 pazienti. La sopravvivenza cancro specifica era il 99.2%, l'incidenza di recidiva locale l'1.5%, l'incidenza di recidiva a distanza il 2.1% (31).

Pahernik ha recentemente pubblicato una serie di 474 nefrectomie parziali per neoplasia, 372 di dimensioni < 4 cm e 102 di dimensioni maggiori, con *follow-up* medio di 4.7 anni. Le neoplasie di dimensioni < 4 cm erano il 97.6% pT1a e il 2.4% pT3. Le neoplasie > 4 cm erano l'84.2% pT1b, il 5.9% pT2 e 11.8% pT3. L'incidenza di recidiva locale era il 2.3%.

La sopravvivenza cancro specifica attuariale a 5 anni era il 97.9% e 95.8% e a 10 anni il 94.9% e 95.8%, rispettivamente per i pazienti con neoplasie minori e maggiori di 4 cm (32).

La serie di Fergany riporta i risultati in 400 pazienti monorene operati dal 1980 al 2002 di nefrectomia parziale. Lo stadio patologico era T1a in 134 pazienti (36%), T1b in 85 (23%), T2 in 28 (8%), T3a in 56 (15%), T3b in 54 (15%) e T4 in 2. I tumori erano unifocali nel 64% dei pazienti e multifocali nel restante 36%. Il 22% aveva avuto un recidiva tumorale nel corso del periodo di studio, includendo il 3.5% con recidiva locale senza metastasi, il 12% con metastasi e il 6.5% con recidiva locale e a distanza. La sopravvivenza generale era dell'87 e 77% a 5 e 10 anni, la sopravvivenza cancro specifica 89 e 82%, rispettivamente (29).

Il confronto diretto tra nefrectomia parziale e radicale è limitato ad alcune serie esclusivamente retrospettive (Tabella 2).

Tabella 2

Primo Autore	Anno	Riferimento bibliografico	Numero pazienti			% Sopravvivenza cancro specifica a 5 anni	
			NR		NP	NR	NP
Barbalias	1984	16	48	vs	41	98.4	97.5
Butler	1995	33	42	vs	46	97.0	100.0
Lerner	1996	11	209	vs	185	89.0	89.0
D'Armiento	1997	12	21	vs	19	96.0	96.0
Induhara	1997	13	71	vs	35	94.0	91.0
Belldegrun	1999	17	125	vs	108	91.2	98.0
Patard	2004	24	393	vs	151	96.0	96.0
Leibovich	2004	25	664	vs	90 ⁺	86.0	98.0
Becker	2006	26	369	vs	216	92.7	vs 97.8
Antonelli	2007	30	137	vs	176*	97.5	vs 96.1*
			277	vs	52**	92.5	vs 93.0**

⁺ solo pT1b * pT1a ** pT1b

Le sopravvivenze cancro specifiche a 5 anni sono del tutto simili sia nelle serie meno recenti che in quelle più recenti.

Nel 1996, Lerner in un'analisi su 209 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale e 85 sottoposti a nefrectomia parziale riportava una sopravvivenza cancro specifica a 5 anni dell'89% in entrambi i gruppi (11).

Nel 2004, Patard nell'ambito di uno studio retrospettivo multicentrico europeo in un sottogruppo di 151 pazienti operati di nefrectomia parziale e 393 di nefrectomia radicale ad un *follow-up* medio di 65 mesi, osservava un'incidenza di recidiva locale rispettivamente dell'1.3% e 1.5%, ed una sopravvivenza cancro specifica del 96% e 88% (24).

Nel 2006, Becker ha pubblicato una casistica monocentrica di 369 nefrectomie radicali vs 216 nefrectomie parziali effettuate dal 1975 al 2002. La sopravvivenza cancro specifica a 5 anni era rispettivamente del 92.7 e 97.8% (26).

Nel 2007, Antonelli in una casistica di 414 nefrectomie radicali e 228 nefrectomie parziali eseguite dal 1983 e con almeno 1 anno di *follow-up* non ha trovato differenze significative di sopravvivenza nei 2 gruppi (30).

La sopravvivenza cancro specifica dopo nefrectomia parziale è del tutto sovrapponibile a quella della nefrectomia radicale. Serie numericamente importanti di nefrectomia radicale riportano sopravvivenze cancro specifiche comprese tra il 90% ed il 100% per neoplasie in stadio patologico T1 (34-38).

Non esistono differenze significative di sopravvivenza cancro specifica tra le maggiori serie di nefrectomia parziale e radicale.

Recidiva locale

Un problema potenzialmente rilevante della chirurgia parziale del rene è l'incidenza di recidiva locale dopo nefrectomia parziale. L'incidenza varia da 0 al 10% nelle serie storiche (Tabella 1). E' da rilevare che il tasso di recidiva in loggia lombare dopo nefrectomia radicale non è dissimile. Nel 2000, Itano riporta un'incidenza dell'1.8% a 5 anni di *follow-up* in una serie di 1.737 nefrectomie radicali effettuate dal 1970 al 1998 presso la Mayo Clinic (39). Nel 2004, Patard ha evidenziato che la recidiva locale isolata ha una frequenza simile in una popolazione di pazienti sottoposti a nefrectomia radicale, 393 pazienti, o parziale, 151 pazienti, ed è rispettivamente del 1.5% e 1.3% ad un *follow-up* medio di 65 mesi (24). Leibovich confrontando 90 pazienti operati di nefrectomia parziale contro 664 operati di nefrectomia radicale ha osservato il 6% e il 3% di recidiva locale rispettivamente, a un *follow-up* medio di 49 mesi (25).

La recidiva locale dopo nefrectomia parziale può essere la conseguenza di una resezione incompleta del tumore primario, di una neoplasia occulta multicentrica o dello sviluppo di una nuova neoplasia primaria o metastatica nel tessuto renale rimanente. La recidiva locale da resezione incompleta è un evento improbabile. Gli studi di Puppo (23) e di Carini (27,28) dimostrano che l'incidenza di recidiva locale in presenza di margini chirurgici negativi esaminati intra-operatoriamente è invariata lasciando un minimo margine di tessuto sano o addirittura eseguendo una semplice enucleazione della neoplasia. L'incidenza di una nuova neoplasia primaria o metastatica nel rene residuo ha la stessa probabilità di avvenire nel rene sano controlaterale: se ne deduce che la discussione del problema è sterile. Se si dovesse effettuare una nefrectomia totale solo per il rischio di una metastasi metacrona o di una nuova neoplasia primaria si effettuerebbe soltanto chirurgia "profilattica" e si dovrebbe asportare anche il rene controlaterale. Il problema che si pone in maniera sostanziale è quello della multicentricità. Diverse serie di autopsie o

nefrectomie riportano una incidenza di neoplasia multicentrica che varia dal 7 al 28% (16,36,40-49). L'incidenza scende al 5% per le neoplasie di dimensioni < 4 cm su un totale di 1.000 casi, la sopravvivenza cancro specifica e l'incidenza di recidiva locale sono simili per le neoplasie fino a 7 cm di diametro, trattate con nefrectomia parziale o radicale e quindi, al di là del significato biologico, l'impatto clinico della multifocalità non è rilevante in questo sottogruppo di pazienti.

L'incidenza di recidiva locale dopo nefrectomia parziale e di recidiva in loggia renale dopo nefrectomia radicale è sostanzialmente sovrapponibile e comunque la recidiva locale non inficia in alcun modo il controllo oncologico nelle serie maggiori di nefrectomia parziale.

Dimensioni e complicità

Le pubblicazioni di Lerner (11) e di Hafez (15), rispettivamente del 1996 e del 1999, identificano nei 4 cm il limite superiore per una reseccabilità con nefrectomia parziale. Lerner riporta i risultati di una serie di 394 pazienti, dei quali 185 sottoposti a nefrectomia parziale e 209 a nefrectomia radicale per neoplasie in stadio T1 e T2. Non fu evidenziata una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza tra i 2 gruppi nonostante la tendenza dei pazienti sottoposti ad intervento radicale ad una sopravvivenza migliore. Nel 1999, Hafez (15) in una serie di 485 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale osservò una sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni del 96% per le neoplasie in stadio T1a e dell'86% per quelle in stadio T1b. Il limite principale dello studio consiste nell'assenza di un gruppo controllo di pazienti trattati con nefrectomia radicale. Il limite secondario invece, consiste nel fatto che si tratta di una sottopopolazione "ad alto rischio". Infatti, solo il 9% dei pazienti era stato sottoposto a nefrectomia parziale di elezione ed il 30% delle neoplasie > 4 cm superava i 7 cm.

Considerando quanto detto, è evidente che il limite "oncologico" di 4 cm è stato stabilito in modo del tutto arbitrario. La dimensione della neoplasia renale rappresenta un importante fattore prognostico in ogni caso ed indipendentemente dal tipo di chirurgia adottato.

Infatti, una recente pubblicazione di Karakiewicz dimostra che per stabilire correttamente l'impatto prognostico la dimensione del tumore dovrebbe essere considerata come variabile continua anziché dicotomica (50). Inoltre, in numerose serie non si evidenzia un

decorso diverso in termini di controllo oncologico per nefrectomia parziale o radicale per neoplasie fino a 7 cm. Nel 2004 Patard (24) e Leibovich (25), nel 2006 Carini (27), Mitchell (51) e Dash (52), nel 2007 Antonelli (30) ed infine, nel 2008 Pahernik (32) riportano un controllo oncologico sovrapponibile per nefrectomia parziale e radicale eseguita per neoplasie di 4-7 cm.

Nella serie descritta da Patard, 28 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale per neoplasia renale T1b sono confrontati con 218 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale. Ad un *follow-up* medio di 62 mesi, 25 pazienti su 28 (89%) del primo gruppo e 179 su 218 (82%) erano liberi da malattia (24). La sopravvivenza stimata a 5 anni per 91 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale e 841 a nefrectomia radicale per lesioni di 4-7 cm era rispettivamente 98.3% e 85.9% nella serie Leibovich (25). Carini ha pubblicato i risultati della semplice enucleazione di neoplasie in stadio T1b come indicazione elettiva in 71 pazienti. La sopravvivenza cancro specifica stimata a 5 e 8 anni era 85.1% e 81.6% rispettivamente; l'incidenza di recidiva locale il 4.5% (27). Mitchell ha identificato 33 pazienti, operati tra il 1988 ed il 2004, per neoplasia renale corticale con diametro massimo > 4 cm. Ogni paziente è stato confrontato con 2 pazienti con diametro tumorale analogo sottoposti a nefrectomia radicale. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni era 93.5% per il gruppo operato di nefrectomia parziale e 83.3% per il gruppo operato di nefrectomia radicale, la sopravvivenza cancro specifica 96.2% e 97.8%. L'analisi multivariata ha dimostrato che solo la dimensione del tumore era un fattore prognostico indipendente. Il tipo di chirurgia non ha avuto nessuna influenza sull'*outcome* oncologico (51).

I risultati del Memorial Sloan Kettering sono sovrapponibili. In 1 su 45(2%) e 20 su 151 (13%) pazienti sottoposti a nefrectomia parziale (NP) o radicale (NR), rispettivamente è stata documentata una progressione di malattia ad un *follow-up* mediano di 21 mesi (52). Nella serie di Antonelli, 277 pazienti sottoposti a NR e 52 a NP avevano una sopravvivenza cancro specifica stimata a 5 anni pari a 92.5% e 93% (30). Pahernik riporta una sopravvivenza cancro specifica pari a 95.8% a 5 e 10 anni in una serie di 102 pazienti con lesioni > 4 cm sottoposti a NP. E' interessante notare che il diametro medio delle lesioni era di 5 cm con un range 4.2-11 cm.

Piuttosto che un limite oncologico, le dimensioni possono rappresentare un limite tecnico. Maggiore è la dimensione della neoplasia, maggiore è teoricamente la probabilità di dover eseguire

una nefrectomia di necessità, per margini intraoperatori positivi o un reintervento per sanguinamento precoce o tardivo o per fistola urinosa. A questo proposito, è da segnalare che Carini non ha avuto particolari complicanze nella sua serie. Nessun decesso era segnalato: 5 dei 71 pazienti avevano avuto necessità di trasfusioni (7%) e l'1.4% di degenza prolungata per fistola urinosa (27). Becker, in una serie di 311 nefrectomie parziali eseguite per lesioni da 0.5 a 8 cm di diametro riporta una incidenza di complicanze, sanguinamento o fistola urinosa, che hanno richiesto un secondo intervento nel 3%; la preservazione del rene era stata possibile in 8 casi su 10 totali. Nessun caso di decesso è riportato (26). Fergany riporta il 13% di complicanze in una serie di 400 pazienti, di cui ben 171 avevano lesioni > 4 cm (42%) e 176 localizzate centralmente (44%), sottoposti a NP imperativa; per il 9% si trattava di fistole urinose, per l'1% di emorragia e per l'0.7% di danni all'uretere. Nessun caso di decesso correlato all'intervento e nessun caso di reintervento sono stati segnalati (29). Thompson, in una serie di 756 pazienti sottoposti a NP dal 1985 al 2001 per lesioni fino a 14 cm (media 3.3 cm), riporta una mortalità inferiore all'1%. L'incidenza di emorragia era l'1.4%, di fistola urinosa l'1.6% e di complicanze globali, con impatto sulla degenza, del 10%. Il tasso di reintervento era del 7% (53). Nella serie di Gill, il 5.4% e il 5.7% dei pazienti rispettivamente sottoposti a NP *open* o laparoscopica aveva perso più di 1 litro di sangue. In totale, l'incidenza di complicanze intraoperatorie è stata rispettivamente l'1.8% e l'1%, incluse 7 e 3 vascolari, 2 e 6 ureterali, 2 e 0 con danno d'organo (milza e intestino) e 3 e 1 danni pleurici (31).

La dimensione della neoplasia non deve rappresentare una controindicazione oncologica alla nefrectomia parziale di per sé. Il problema è la fattibilità tecnica, nonostante nelle serie riportate non ci sono significativi incrementi delle complicanze per le nefrectomie parziali in casi di lesioni > 4 cm.

Neoplasie multifocali unilaterali alla diagnosi

L'argomento non è stato studiato in modo approfondito. Escludendo le NP di necessità per neoplasie multifocali in pazienti monorene, l'atteggiamento adottato in generale è stata l'asportazione completa del rene. Nel 2003, Blute ha pubblicato i risultati su una serie di 102 pazienti con neoplasia multifocale trattata con NR e 16 con NP; 63 su 102 pazienti trattati con NR (62%) e 9 su 16 trattati con NP (56%) avevano almeno un carcinoma renale convenzionale (54).

23 dei 102 pazienti sottoposti a NR avevano un 1 solo carcinoma convenzionale e le restanti lesioni erano benigne rappresentando candidati alla NP.

E' interessante notare che in questa serie il rischio di recidiva controlaterale è stato del 5%.

In presenza di neoplasia multifocale a un rene e paziente con 2 reni sani, l'atteggiamento può essere conservativo, se tecnicamente possibile, tenendo conto del rischio aumentato di secondarietà al rene sano controlaterale. Spesso, la neoplasia associata al carcinoma convenzionale è benigna. Potrebbe essere utile un esame istologico intra-operatorio per accertarsene.

Margini

Vermoten, basandosi su propri studi di microscopia ha introdotto nel 1950 il limite di 1 cm di tessuto sano per evitare la recidiva locale dopo nefrectomia parziale. Il limite è stato accettato universalmente per molto tempo, ma recentemente è stato messo in discussione. Piper ha riportato i risultati di uno studio multicentrico su 67 pazienti sottoposti a NP. La dimensione media delle lesioni asportate era di 3 cm. Ad un *follow-up* medio di 60 mesi, 2/7 (28%) dei pazienti con un margine chirurgico positivo, 2/11 (18%) con la neoplasia a meno di 1 mm dal margine negativo e nessuno dei restanti 49 era andato in progressione (21). Castilla ha rivisto l'esame patologico di 69 pazienti sottoposti a NP e con un *follow-up* di 8.5 anni ed ha concluso che lo spessore del margine di tessuto sano perilesionale non è associato alla progressione di malattia a lungo termine. Un margine libero da malattia, indipendentemente dallo spessore, ha un significato prognostico analogo (55). Sutherland ha studiato 44 pazienti con un *follow-up* mediano di 49 mesi. 3 pazienti avevano margini chirurgici positivi. Nessuno dei pazienti con margini negativi aveva avuto una recidiva nella sede della neoplasia e lo spessore del margine di tessuto sano perilesionale è risultato un fattore irrilevante (56). Nella serie di Puppo a 59 mesi di *follow-up* mediano nessun paziente su 94 sottoposti a NP per lesioni ≤ 4 cm lasciando un minimo spessore di tessuto sano perilesionale era andato incontro a recidiva locale e la sopravvivenza cancro specifica è risultata del 99%. In ogni caso, i margini di resezione all'analisi istologica estemporanea sono risultati negativi (23). Li Qu ha analizzato prospetticamente 82 reni asportati chirurgicamente per neoplasia ≤ 4 cm misurando la distanza tra la pseudocapsula di tessuto sano e la neoplasia. La distanza media era di

0.5 mm (range 0-5 mm). L'Autore afferma che 1 cm di tessuto sano perilesionale è eccessivo, ma la semplice enucleazione porterebbe al 30% l'incidenza di margini positivi (57). Peraltro, i risultati pubblicati da Carini nel 2006 dimostrano che la semplice enucleazione del tumore ha risultati analoghi alla NP eseguita lasciando uno spessore, variabile, di tessuto sano perilesionale anche senza esecuzione routinaria dell'analisi intra-operatoria del margine di resezione (27,28). La sopravvivenza cancro specifica e l'incidenza di recidiva locale in 232 pazienti sottoposti a enucleazione di lesioni poi risultate T1a erano rispettivamente il 94% e 1.5% ad un *follow-up* medio di 76 mesi; per lesioni T1b rispettivamente 85% e 4.5% ad un *follow-up* medio di 74 mesi.

Lo spessore di tessuto sano perilesionale nel corso di nefrectomia parziale non ha influenza significativa sulla sopravvivenza cancro specifica. E' utile, anche se non dimostrato definitivamente, l'analisi istologica estemporanea del margine di resezione chirurgico dopo NP.

Tempo di ischemia e conservazione della funzione renale

In una serie di 94 pazienti, Puppo ha eseguito il clampaggio dell'arteria renale in soli 54 casi, con un tempo di ischemia mediano di 18 min (range 14-32). Nei pazienti con rene solitario, a 59 mesi di *follow-up* mediano, la funzione renale è rimasta stabile; la creatininemia media era di 1.1 mg% (range 0.9-1.7) (23). In una serie di 311 NP, Becker evidenzia un'incidenza di clampaggio dell'arteria renale nel 84.6% dei casi. Solo in 4 casi era stata necessaria la perfusione del rene con soluzione di ringer raffreddata per un prolungamento dell'ischemia. In generale, il tempo medio di ischemia è risultata di 18.2 min (SD 8.1 min).

In una serie di 71 pazienti sottoposti a NP per lesioni pT1b, Carini riporta un'incidenza del 32% di ischemia fredda, con un tempo medio di 22.5 min ed un tempo medio di ischemia calda di 15.7 min (range 8-21) (27). In una serie di 232 pazienti sottoposti a NP per lesioni pT1a, riporta un tempo di ischemia fredda medio di 25 min, eseguita nel 10.8% dei pazienti e calda di 16.8 min (range 16.3-21), eseguita nel 72.4% dei pazienti. Nessun clampaggio dell'arteria renale è riportato nel 17.9% dei pazienti (28).

In una serie di 400 pazienti sottoposti a NP con indicazione imperativa, Fergany riporta un'incidenza di clampaggio dell'arteria renale del 96% e di utilizzo dell'ipotermia del 61%. Il tempo di ischemia medio è stato pari a 38.1 minuti (range 5-110). Il 43% delle

lesioni era > 4 cm, il 36% multifocale, il 44% centrale. Il 96.5% dei pazienti ha recuperato la funzione renale nell'immediato post-operatorio; nel 21% dei pazienti si è verificata una transiente insufficienza renale. Solo nel 3.5% dei casi è stata necessaria la dialisi; in questi pazienti, il tempo di ischemia medio è stato di 50 minuti (29).

In una serie di 461 sottoposti a NP a cielo aperto, Gill riporta un tempo medio di ischemia di 20.1 min (range 4-52). L'incidenza di neoplasie di dimensioni > 4 cm era del 31.4%, di neoplasie centrali del 53.3% e di indicazione elettiva solo il 35%. La creatininemia è incrementata da una media di 1.25 ad una media di 1.42 mg% prima e dopo l'intervento (31).

Nelle maggiori serie, il clampaggio dell'arteria renale con ischemia calda o fredda ha una incidenza dal 60 al 96% dei casi per lesioni di dimensioni anche > 7 cm o localizzate centralmente. Il tempo medio o mediano di ischemia è in 3 serie di NP *open* (23,27,28,31) intorno ai 20 min senza, almeno riportata, necessità di dialisi post-operatoria. Nella serie di Fergany, costituita solo da casi con indicazione imperativa, e quindi con fattori di difficoltà tecnica a maggiore incidenza, arriva a 38.1 min con un range di 5-110 min (29). Peraltro, nella stessa serie, solo il 3.5% dei pazienti ha avuto necessità di dialisi.

E' evidente che la NP a cielo aperto, anche impegnativa, ha necessità di tempi di ischemia che raramente superano i 30 min, che è stato confermato il tempo limite superato il quale la probabilità di un danno del parenchima renale sano comincia a diventare significativo (57). In più, è ormai noto che la nefrectomia radicale aumenta il rischio a lungo termine di insufficienza renale (IR). Nel 2006, Huang in una coorte di 662 pazienti del Memorial Sloan Kettering ha evidenziato, in un'analisi multivariata che la nefrectomia radicale rimaneva un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo *de novo* di una filtrazione glomerulare (FG) inferiore a 60 mL/min per 1.73 m² (HR 3.82 95% CI [2.75 - 5.32]) o di una FG inferiore a 45 mL/min per 1.73 m² (HR 11.8 CI [6.24-22.4]) (58).

Nel 2008, Lucas ha pubblicato un rapporto su 86, 85 e 71 pazienti sottoposti rispettivamente ad ablazione in radiofrequenza di lesione renale, nefrectomia parziale e nefrectomia radicale. A 3 anni, rispettivamente il 95.2%, 70% e 39.9% dei pazienti aveva una filtrazione glomerulare > 60 mL/1.73 m². In analisi multivariata, la nefrectomia radicale rappresentava un fattore di rischio, statisticamente

significativo, di insufficienza renale cronica in stadio III (59). Probabilmente, l'aumentato rischio di insufficienza renale cronica IRC spiega anche il fatto che la nefrectomia radicale a lungo termine ha tassi di sopravvivenza generale inferiori alla nefrectomia parziale, in pazienti giovani con lesioni renali di dimensioni contenute (60).

Il tempo di ischemia nella nefrectomia parziale a cielo aperto difficilmente supera i 30 min, il limite oltre il quale diventa probabile un danno al parenchima renale sano, anche nei casi di maggiore difficoltà tecnica confermando la fattibilità tecnica dell'intervento per ogni dimensione o localizzazione di lesione renale, anche multifocale.

Nefrectomia parziale laparoscopica

Il primo rapporto di nefrectomia parziale laparoscopica risale al 1994 (61). Lo spazio retroperitoneale era stato sviluppato attraverso un dilatatore a palloncino. L'emostasi del parenchima renale fu ottenuta con apparato a doppio *loop* appositamente studiato e mediante il coagulatore con laser ad argon. Nel 2002, Gill presenta la prima serie di nefrectomie parziali laparoscopiche su 50 pazienti trattati dal 1999. In 24 casi (48%), l'indicazione chirurgica era relativa o assoluta. Le dimensioni medie della neoplasia erano di 3 cm con un range di 1.4-7 cm. La tecnica consisteva in una cateterizzazione ureterale, seguita da una ecotomografia laparoscopica, clamping atraumatico di arteria e vena renale, escissione del tumore con un margine di tessuto sano di 0.5 cm attraverso forbici e/o elettrobisturi ad uncino, sutura della eventuale lesione della via escretrice, sutura emostatica del parenchima renale su cuscini di surgicel. L'ipotermia era stata utilizzata in un solo caso. Nessun caso di conversione a cielo aperto è stata riportata. Il tempo medio di ischemia è stato di 23 minuti (range 9.8-40). Sono riportati solo 3 casi di complicanze maggiori, 1 emorragia intra-operatoria, un'emorragia ritardata, che ha richiesto nefrectomia ed 1 fistola urinosa. Ad un *follow-up* medio di 7.2 mesi (range 1-17), nessun paziente ha riportato recidiva locale, a livello della vena porta o a distanza (62). Successivi lavori dello stesso gruppo tendono a dimostrare la sostanziale equivalenza tra la tecnica *open* e a cielo aperto (31,63,64,65). Nel 2007, Lane and Gill riportano i risultati dopo 5 anni di *follow-up* di 56 pazienti, di una serie di 557 operati di NPL dal 1999. Le dimensioni medie delle lesioni erano 2.9 cm, l'86% dei pazienti era pT1a ed 1 solo caso presentava margine chirurgico positivo all'analisi patologica definitiva. Non vi era differenza significativa tra la creatininemia prima e dopo la chirurgia.

Nessuno dei pazienti con indicazione elettiva aveva sviluppato IRC. Ad un *follow-up* mediano di 5.7 anni (5-6.9), nessuna recidiva a distanza ed una sola recidiva locale sono state evidenziate. La sopravvivenza cancro-specifica e generale stimata a 5 anni era rispettivamente 100% e 86% (64). Lo studio dimostra che non esistono differenze sostanziali in termini di complicanze tra l'intervento a cielo aperto e laparoscopico utilizzando un metodo standardizzato di misurazione (63).

Si tratta di esperienze comunque che fanno riferimento ad un unico centro e ad un chirurgo che effettua estensivamente chirurgia laparoscopica.

Confrontando i risultati della chirurgia laparoscopica ed *open* di 3 centri di riferimento mondiali, Cleveland, Baltimore e Mayo Clinic, è stato evidenziato su 1.800 pazienti (771 sottoposti a NPL e 1.028 a NP *open*) che la NPL era statisticamente e significativamente associata a condizioni generali dei pazienti migliori, minore incidenza di indicazione imperativa o relativa, minore frequenza di tumori centrali, ma contemporaneamente era associata ad un tempo di ischemia maggiore e a complicanze, specialmente urologiche, più frequenti. I risultati di controllo oncologico apparivano sostanzialmente indifferenti ad un *follow-up* appena maggiore di 1 anno, mentre era significativamente minore la perdita ematica intraoperatoria e la durata del ricovero (31). Una pubblicazione del Cornell Medical Center di New York riporta risultati analoghi in 125 pazienti (66 sottoposti a NPL e 59 NP) (66).

Il problema del tempo di ischemia non è affatto secondario. Nelle serie riportate supera del 50% il tempo nella chirurgia *open* con potenziali implicazioni a lungo termine sulla funzione del parenchima residuo. Nella serie multicentrica pubblicata da Gill, la proporzione di neoplasie centrali e di dimensioni > 4 cm era significativamente inferiore per il gruppo delle NP laparoscopiche, rispettivamente 34.4% vs 53.3% e 8.8 % vs 31.4%. Ciononostante, in 648 NPL laparoscopiche il tempo medio di ischemia è risultato 30.7 min (*range* 4.0-68.0) e in 461 NP *open* 20.1 (*range* 4.0-52.0) (31). Se ne deduce che il limite principale alla nefrectomia parziale laparoscopica è tecnico. Nel 2008, Nguyen e Gill hanno descritto una tecnica che ha portato i tempi di ischemia comparabili a quelli della chirurgia *open*, ma per ora l'esperienza è limitata a 50 pazienti (65).

La nefrectomia parziale laparoscopica è una tecnica fattibile ancorché inficiata da tempi di ischemia eccessivamente lunghi che potrebbero

determinare un deterioramento significativo a lungo termine della funzione del rene residuo. I risultati funzionali e oncologici di medio termine, in centri selezionati, appaiono sovrapponibili a quelli della chirurgia *open* pur con l'importante di un chiaro *bias* di selezione a favore dei casi operati in laparoscopia.

Conclusioni

Pertanto, la nefrectomia parziale, anche lasciando un minimo margine di tessuto sano perilesionale, può essere considerata lo standard per lesioni sino a 7 cm monofocali e con margini chirurgici negativi. Infatti, a parità di controllo oncologico, la NP garantisce una preservazione della funzione renale a lungo termine superiore alla NR, anche nei pazienti con rene controlaterale sano con una incidenza di complicanze del tutto accettabile. Non sono presenti dati sufficienti in letteratura per valutare l'impatto della chirurgia di risparmio nei pazienti con lesioni renali multiple e rene sano controlaterale. L'esperienza della NPL è iniziale e confinata a centri di eccellenza, i risultati oncologici a medio termine sono comparabili a quelli della chirurgia *open*, seppur con un chiaro *bias* di selezione a favore dei casi operati in laparoscopia, ma rimane sostanziale il problema del tempo di ischemia prolungato e l'incidenza di complicanze specialmente emorragiche. Quindi, non si può considerare standard, ma solo alternativa in centri con esperienza sufficiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobs SC, Berg SI, Lawson RK. Synchronous bilateral renal cell carcinoma: total surgical excision. *Cancer* 1980 Dec 1; 46(11):2341-5
2. Marshall FF, Walsh PC. In situ management of renal tumors: renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. *J Urol* 1984 Jun; 131(6):1045-9
3. Bazeed MA, Schärfe T, Becht E, Jurincic C, Alken P, Thüroff JW. Conservative surgery of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1986; 12(4):238-43
4. Carini M, Selli C, Barbanti G, Lapini A, Turini D, Costantini A. Conservative surgical treatment of renal cell carcinoma: clinical

- experience and reappraisal of indications. *J Urol* 1988 Oct; 140(4):725-31
5. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. *J Urol* 1990 Oct; 144(4):852-7; discussion 857-8
 6. Selli C, Lapini A, Carini M. Conservative surgery of kidney tumors. *Prog Clin Biol Res* 1991; 370:9-17
 7. Provet J, Tessler A, Brown J, Golimbu M, Bosniak M, Morales P. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications. *J Urol* 1991 Mar; 145(3):472-6
 8. Steinbach F, Stöckle M, Müller SC, Thüroff JW, Melchior SW, Stein R, Hohenfellner R. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J Urol* 1992 Jul; 148(1):24-9
 9. Moll V, Becht E, Ziegler M. Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients. *J Urol* 1993 Aug; 150(2 Pt 1):319-23
 10. Thrasher JB, Robertson JE, Paulson DF. Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma. *Urology* 1994 Feb; 43(2):160-8
 11. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, Zincke H. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996 Jun; 155(6):1868-73
 12. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdonà S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997 Jan; 79(1):15-9
 13. Indudhara R, Bueschen AJ, Urban DA, Burns JR, Lloyd LK. Nephron-sparing surgery compared with radical nephrectomy for renal tumors: current indications and results. *South Med J* 1997 Oct; 90(10):982-5
 14. Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol* 1998 Sep; 160(3 Pt 1):674-8
 15. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999 Dec; 162(6):1930-3

16. Barbalias GA, Liatsikos EN, Tsintavis A, Nikiforidis G. Adenocarcinoma of the kidney: nephron-sparing surgical approach vs. radical nephrectomy. *J Surg Oncol* 1999 Nov; 72(3):156-61
17. Belldegrün A, Tsui KH, deKernion JB, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol* 1999 Sep; 17(9):2868-75
18. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol* 1999 Jan; 161(1):33-4; discussion 34-5
19. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000 Mar; 163(3):730-6
20. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000 Feb; 163(2):442-5
21. Piper NY, Bishoff JT, Magee C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, Van Poppel HP, Thompson IM, Harmon WJ. Is a 1-cm margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001 Dec; 58(6):849-52
22. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology* 2002 Dec; 60(6):1003-9
23. Puppo P, Introini C, Calvi P, Naselli A. Long term results of excision of small renal cancer surrounded by a minimal layer of grossly normal parenchyma: review of 94 cases. *Eur Urol* 2004 Oct; 46(4):477-81
24. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrün AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2181-5
25. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 Mar; 171(3):1066-70

26. Becker F, Siemer S, Hack M, Humke U, Ziegler M, Stöckle M. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol* 2006 Jun; 49(6):1058-63; discussion 1063-4. Epub 2006 Mar 23
27. Carini M, Minervini A, Lapini A, Masieri L, Serni S. Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. *J Urol* 2006 Jun; 175(6):2022-6; discussion 2026
28. Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. *Eur Urol* 2006 Dec; 50(6):1263-8; discussion 1269-71 Epub 2006 Jun 6
29. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006 May; 175(5):1630-3; discussion 1633
30. Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, Cunico SC, Simeone C. Nephron-Sparing Surgery versus Radical Nephrectomy in the Treatment of Intracapsular Renal Cell Carcinoma up to 7 cm. *Eur Urol* 2008;53(4):803-9
31. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul; 178(1):41-6
32. Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2008 Jan; 179(1):71-4; discussion 74
33. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995 Jan; 45(1):34-40
34. Guinan P, Frank W, Saffrin R, Rubenstein M. Staging and survival of patients with renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1994 Jan-Feb; 10(1):47-50
35. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000 Apr; 163(4):1090-5

36. Kinouchi T, Mano M, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Incidence rate of satellite tumors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1999 Dec 1; 86(11):2331-6
37. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A, Menon M, Amin MB. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999 Oct; 162(4):1277-81
38. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML, Frank I. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol* 2007 Feb; 177(2):477-80
39. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000 Aug; 164(2):322-5
40. Miller J, Fischer C, Freese R, Altmannsberger M, Weidner W. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma--is tumor size a suitable parameter for indication? *Urology* 1999 Dec; 54(6):988-93
41. Wunderlich H, Reichelt O, Schumann S, Schlichter A, Kosmehl H, Werner W, Vollandt R, Schubert J. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm. or less in diameter: indicated or under treated? *J Urol* 1998 May; 159(5):1465-9
42. Whang M, O'Toole K, Bixon R, Brunetti J, Ikeguchi E, Olsson CA, Sawczuk TS, Benson MC. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. *J Urol* 1995 Sep; 154(3):968-70
43. Oya M, Nakamura K, Baba S, Hata J, Tazaki H. Intrarenal satellites of renal cell carcinoma: histopathologic manifestation and clinical implication. *Urology* 1995 Aug; 46(2):161-4
44. Gohji K, Hara I, Gotoh A, Eto H, Miyake H, Sugiyama T, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm. or less. *J Urol* 1998 Apr; 159(4):1144-7
45. Herranz Amo F, Diez Cordero JM, Verdú Tartajo F, Diez Nau D, Rascón JJ, Moncada Iribarren I, Lledó García E, González Chamorro F, Rodríguez Fernández E. Multicentricity in renal adenocarcinoma: its incidence and the therapeutic implications. *Actas Urol Esp* 1996 Jan; 20(1):22-9
46. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews PE, Zincke H. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma:

- influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol* 1995 Mar; 153(3 Pt 2):904-6
47. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H. The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991 Nov; 146(5):1221-3
 48. Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C. Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol* 1988 Jul; 140(1):22-4
 49. Nissenkorn I, Bernheim J. Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1995 Mar; 153(3 Pt 1):620-2
 50. Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK, Briganti A, Guille F, Perrotte P, Lobel B, Ficarra V, Artibani W, Cindolo L, Tostain J, Abbou CC, Chopin D, De La Taille A, Patard JJ. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. *Eur Urol* 2006 Sep; 50(3):521-8
 51. Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. *Urology* 2006 Feb; 67(2):260-4
 52. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006 May; 97(5):939-45
 53. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Zincke H, Blute ML. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol* 2005 Sep; 174(3):855-8
 54. Castilla EA, Liou LS, Abrahams NA, Fergany A, Rybicki LA, Myles J, Novick AC. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology* 2002 Dec; 60(6):993-7
 55. Sutherland SE, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002 Jan; 167(1):61-4
 56. Li QL, Guan HW, Zhang QP, Zhang LZ, Wang FP, Liu YJ. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. *Eur Urol* 2003 Oct; 44(4):448-51
 57. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, Leibovich BC, Blute ML, Novick AC. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007 Feb; 177(2):471-6

58. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Sep; 7(9):735-40
59. Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj GV. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol* 2008 Jan; 179(1):75-9
60. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb; 179(2):468-71
61. Gill IS, Delworth MG, Munch LC. Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy. *J Urol* 1994 Nov; 152(5 Pt 1):1539-42
62. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Murphy DP, Sung GT, Novick AC. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* 2002 Feb; 167(2 Pt 1):469-7
63. Simmons MN, Gill IS. Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: use of a standardized reporting system. *J Urol* 2007 Jun; 177(6):2067-73
64. Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2007 Jan; 177(1):70-4
65. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb; 179(2):627-32
66. Schiff JD, Palese M, Vaughan ED Jr, Sosa RE, Coll D, Del Pizzo JJ. Laparoscopic vs open partial nephrectomy in consecutive patients: the Cornell experience. *BJU Int* 2005 Oct; 96(6):811-4

6.5 Trattamenti mini-invasivi

Negli ultimi due decenni si è avuto un progressivo incremento della richiesta di terapie mini-invasive alternative alla chirurgia tradizionale, sia a cielo aperto che per via laparoscopica; ciò è dovuto a diversi fattori, fra cui un aumento delle diagnosi in fase precoce ed il costante aumento legato al prolungamento della vita media, di pazienti “difficili”, anziani e spesso con comorbidità significative. Le terapie mini-invasive, rese sempre più ampiamente disponibili dalla continua evoluzione tecnologica, si presentano come gravate da una minore morbidità rispetto alle tecniche chirurgiche, pur senza avere al momento la potenzialità di sostituirle.

In particolare, per quanto riguarda il carcinoma renale, la possibilità di ricorrere a queste tecniche si fonda sui risultati molto favorevoli ottenuti dalle serie di chirurgia *nephron-sparing* (enucleoresezioni, tumorectomie, nefrectomie parziali) rispetto alle serie classiche di nefrectomia radicale, come riportato in Tabella 1.

Tabella 1 Principali complicanze e risultati negli interventi di nefrectomia parziale

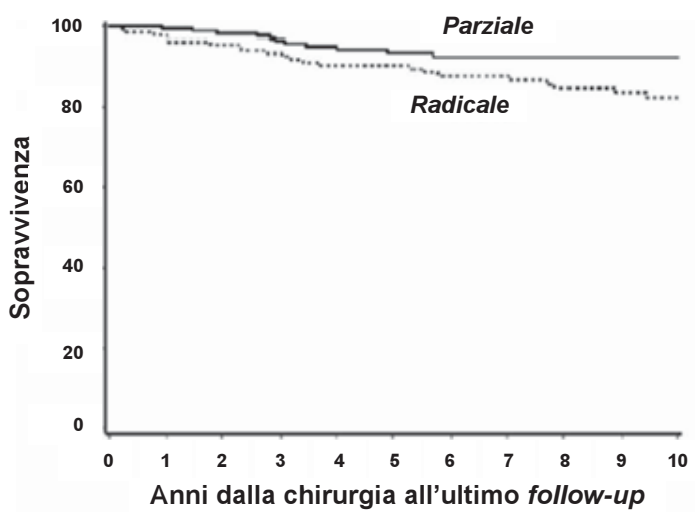
<i>Revisione letteratura su circa 2.000 pazienti (1980-2000)</i>			
Complicanze	mortalità	1.6%	→ 4-30%
	fistole urinose	7.4%	
	IRA	6.3%	
	infezioni	3.2%	
	sanguinamento	2.8%	
	reinterventi	1.9%	
Risultati	sopravvivenza cancro specifica	90-100%	
	recidive locali	0-7.3%	
Confronto con nefrectomia radicale	sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni	uguale/migliore	

da Uzzo RG & Novick AC *J Urol* 2001; 166:6-18 (1)

Recentemente, questi dati sono stati confermati da Thompson nel 2008 (2), che ha presentato i risultati di uno studio comparativo fra

chirurgia radicale e parziale in una serie omogenea di 648 pazienti in cui risulta che la sopravvivenza è addirittura migliore per la chirurgia conservativa (Figura 1). Nei 327 pazienti di età < 65 anni, la nefrectomia radicale è associata ad una mortalità più elevata rispetto alla nefrectomia parziale (RR 2.16, $p=0.02$), portando gli autori a concludere che la nefrectomia radicale è associata ad una minore sopravvivenza globale nei pazienti giovani portatori di piccole masse renali.

Figura 1 Confronto della sopravvivenza globale fra nefrectomia parziale e radicale (Thompson, 2008)



648 pazienti con $T \leq 4$ cm $\rightarrow$ NP (290) o NR (358)

Follow-up mediano: 7.1 anni $\rightarrow$ 146 morti

RR NR/NP: 1.12 ($p0.52$)

327 età < 65 anni

RR NR/NP: 2.16 ($p0.02$)

RR NR/NP significativo se aggiustato per età, istologia, creatinina

Queste informazioni, consolidate negli anni, hanno dato progressivo impulso allo sviluppo delle tecniche mini-invasive alternative alla chirurgia, pur con alcuni limiti che ancora oggi devono essere tenuti presenti; in particolare:

- limiti tecnici assoluti legati alle dimensioni ed alla sede della neoplasia;
- limiti relativi di alcune tecniche (accesso percutaneo verso laparoscopico);
- esperienze con *follow-up* limitato o relativamente limitato;
- valutazione di efficacia limitata ad obiettivi surrogati della prognosi (remissione iconografica);
- conoscenza ancora imperfetta della biologia del tumore renale di piccolo volume;
- difficile confronto fra le tecniche per l'eterogeneità delle casistiche, delle tecniche e della loro evoluzione.

Tecniche alternative alla resezione chirurgica

Svariate tecniche sono state proposte negli ultimi anni. Quelle più meritevoli di interesse sono:

- Crioablazione (CA)
- Radiofrequenza (RFA)
- Micro-onde (MWA)
- Laser (LITT)
- Ultrasuoni ad alta intensità (HIFU)
- Radiochirurgia

Di queste, le prime due sono quelle più diffusamente utilizzate e sulle quali vale la pena di soffermarsi; le altre, in particolare l'HIFU, sono in avanzata fase di sperimentazione clinica, ma non possono ancora essere proposte come trattamenti alternativi per popolazioni non selezionate, al di fuori di studi clinici controllati.

Crioablazione

Rappresenta la tecnica più diffusa e sperimentata; il suo meccanismo d'azione è rappresentato dalla creazione di *ice-balls* per effetto Joule (espansione rapida di gas argon/elio all'interno di una sonda detta *criogena*); la temperatura tende a crescere progressivamente fra il centro della sfera (corrispondente all'apice della sonda) e la periferia essendo compresa fra 0° e -3° C alla periferia e -50° C a 6 mm all'interno del margine periferico.

È noto che si ottiene necrosi tessutale a -19° C per il tessuto normale e a -40° C per il tessuto tumorale, che appare generalmente più resistente al raffreddamento. Per questo motivo, l'*ice-ball* viene estesa oltre il diametro della lesione tumorale, in genere di circa 1 cm.

Il meccanismo del danno è molteplice, in particolare, in relazione al tempo in cui viene ad instaurarsi.

- Danno cellulare da formazione di cristalli (immediato)
- Necrosi coagulativa (giorni)
- Induzione dell'apoptosi (giorni)
- Danno vascolare (giorni - settimane)
- Immunomodulazione

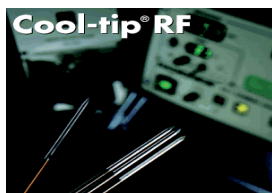
La sonda può essere inserita nella neoplasia sia sotto visione diretta, con un approccio laparoscopico (quello quasi universalmente utilizzato) che con un accesso percutaneo eco o TC guidato.

Generalmente, vengono eseguiti due cicli di raffreddamento intervallati da altrettanti cicli intermedi di riscaldamento e il controllo dell'effetto criogeno può essere effettuato in tempo reale con una sonda ecografica endocavitaria da contatto.

Radiofrequenza

La radiofrequenza (nota anche con la sigla RITA, *radiofrequency interstitial tumor ablation*) prevede il rilascio di corrente elettrica ad alta frequenza (300-800 kHz) mediante sonde con erogatori di diversa forma (singolo ago con punta refrigerabile, apici a spirali, punte estraibili ad ombrello) (Figura 2) e di diversa potenza (da 90 W fino a 200 W) permettendo di raggiungere temperature molto elevate (fino a 105° C) in volumi spaziali che, con le tecniche attuali, sono discretamente ben definiti dal punto di vista geometrico.

Figura 2 Differenti forme degli apici delle sonde per radiofrequenza



Le tecniche che utilizzano la radiofrequenza presentano però numerose variabili, legate non solo alla forma delle antenne (singolo, multiple, spiraliformi) e alla geometria della lesione, ma anche al tipo di corrente utilizzata (mono o bipolare) ed alla modalità di rilascio dell'energia (*dry* RFA-RITA, *wet* RFA, *probe* raffreddato - *cool tip* RFA).

In ogni caso, il meccanismo di danno è legato alle alte temperature che si raggiungono all'interno dei volumi trattati (danno tissutale irreversibile a 70° C) ed alla conseguente necrosi coagulativa che si instaura quasi immediatamente e si stabilizza nell'arco di pochi giorni. Il trattamento con radiofrequenza può essere attuato anch'esso per via laparoscopica, ma la maggior parte delle serie riporta i risultati della tecnica percutanea, eco o TC guidata, in anestesia generale od in sedazione profonda.

Anche per la radiofrequenza, è possibile monitorare l'effetto del riscaldamento in tempo reale con l'ecografia, se pure in maniera meno accurata rispetto a quanto può invece essere fatto per la crioablazione e il monitoraggio *on line* dei risultati del trattamento può essere effettuato in maniera più precisa ed attendibile con la RM, che offre la possibilità di riposizionare l'applicatore per trattare tessuto tumorale residuo visibile (3).

Risultati, complicanze e follow-up

È ben noto che le masse renali di piccole dimensioni hanno una crescita molto lenta nel tempo, tanto che per alcune di esse è stato coniato il termine *zero growth*; nel 2007, Kunkle ha pubblicato una revisione di una serie personale di 75 pazienti presentanti un totale di 106 lesioni tumorali e di quelle di altri 8 autori, per un totale di 295 lesioni sottoposte ad osservazione per masse renali variabili fra 1.73 e 4.08 cm; ad un *follow-up* variabile fra 25 e 39 mesi, il 26% delle lesioni non aveva presentato nessuna crescita apprezzabile ai controlli periodici.

In particolare, nella serie di Kunkle e Uzzo (4,5,6) i pazienti posti in osservazione sono stati divisi in due gruppi in base alle modificazioni volumetriche del tumore: il gruppo 1, a crescita zero, non ha dimostrato variazioni significative durante il *follow-up* e solo il 17% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento chirurgico; al contrario, i pazienti del gruppo 2 (66%) hanno dimostrato una crescita mediana di 0.31 cm/anno e di questi, il 51% è stato sottoposto ad intervento chirurgico. Gli autori concludono che attualmente non si è in grado di predire con precisione la crescita delle masse renali di piccole

dimensioni (una proporzione di questi tumori compresa tra il 26% ed il 33% non dimostra crescita significativa ad un *follow-up* mediano di 29 mesi.)

La modesta evolutività di buona parte delle masse renali di piccole dimensioni rende ragione di come, in pazienti attentamente selezionati, il ricorso a tecniche mini-invasive abbia un razionale sufficientemente solido.

Nel 2004, il gruppo di Rehman e Landman (7) pubblica i risultati ottenuti da differenti modalità di ablazione con mezzi fisici (congelamento, microonde, *dry* radiofrequenza mono e bipolare, RITA) e chimici (etanolo al 95%, soluzione salina ipertonica al 24%, acido acetico al 50%) ed una combinazione di *wet* RFA e chemioablazione, in 107 lesioni renali indotte in 33 maialini domestici. Lo scopo era proprio di valutare una varietà di sorgenti energetiche ablative che possono essere applicate direttamente per via percutanea sulle piccole masse renali, controllandone fattibilità, riproducibilità delle lesioni (per forma e dimensioni) e della necrosi indotta.

In 11 delle 15 tecniche ablative adottate, si è dimostrata una necrosi completa di tutte le lesioni; tuttavia, nelle tecniche chemio ablative era più facile osservare delle aree di risparmio così come si sono osservate in una lesione con RF monopolare ed in una lesione con RF bipolare. Contrariamente alle lesioni basate sulla modificazione dell'impedenza (RF), quelle basate sul calore (RITA) hanno dimostrato una necrosi completa così come quelle ottenute con la crioablazione; inoltre, la crioterapia si è dimostrata l'unica metodica con la quale la dimensione della lesione poteva essere effettivamente monitorata ecograficamente. Gli autori concludono che la crioterapia e la termoterapia producono lesioni renali ben delineate e completamente necrotiche: l'uso di sonde singole a RF, mono o bipolari, inducono aree più limitate di necrosi; la chemioablazione non riesce a garantire lesioni uniformi e riproducibili.

Nel 2005, Mahnken (8) riferisce di 14 pazienti, sottoposti a trattamento percutaneo TC guidato di 15 masse renali con RF a 200 Watts, in anestesia generale; i tumori con diametro > 3 cm erano stati embolizzati 24 ore prima del trattamento. Il trattamento ha avuto successo in tutti i pazienti con una dimensione media del volume di necrosi di 3.7 cm, senza complicanze maggiori, eccetto una fistola cutanea trattata conservativamente. Non è stata osservata alcuna

recidiva locale ad un *follow-up* medio di 13.9 mesi, mentre in 4 pazienti è stata osservata una progressione a distanza.

Nel 2006, il gruppo della *Cleveland Clinic* (9) pubblica i dati comparativi di 164 interventi di crioablazioni laparoscopiche e di 82 ablazioni percutanee con radiofrequenza.

Tabella 2 Crioablazione laparoscopica verso radiofrequenza percutanea (9)

	<i>CA</i>	<i>RF</i>
Numero casi	164	82
Dimensioni (cm)	2.56	2.51
Sede anteriore	39%	10%
Sede centrale	6%	37%
Rene unico	24%	49%
Durata media (min)	19.3 min	32.2 min
Fallimento locale	3 (1.8%)	9 (11.1%)
Sopravvivenza cancro specifica	98% <i>follow-up</i> mediano 3 anni	100% <i>follow-up</i> mediano 1 anno
Funzione renale	Nessuna differenza	
Undetectable a 2 anni	32%	0%

Tutti i pazienti, in cui si è presentata una recidiva focale, sono stati trattati con ablazioni iterate o nefrectomia. Le complicanze sono state estremamente basse nei due gruppi ed entrambe le metodiche vengono ritenute promettenti in termini di controllo oncologico locale, preservazione della funzione renale e basso tasso di complicanze, pur necessitando ancora di osservazioni a lungo termine.

Nel 2007, Weld (10) riporta i risultati ottenuti in un gruppo di 31/81 pazienti sottoposti a crioablazione laparoscopica di 36 tumori con almeno 3 anni di *follow-up*; 27 lesioni erano parzialmente esofitiche, 5 totalmente endofitiche e 4 erano tumori ilari. Le dimensioni medie delle neoplasie erano 2.1 cm. La sopravvivenza cancro specifica a 3 anni è stata del 100% e nessun paziente ha sviluppato metastasi a distanza: un paziente ha avuto una ripresa locale di malattia, mentre un paziente ha avuto un'emorragia con una fistola urinaria (neoplasia endofitica) trattata conservativamente.

Nel febbraio 2007, il gruppo di Van Poppel (11) pubblica una *review* dei dati pubblicati nel periodo 1997-2006, prendendo in considerazione soprattutto le due tecniche ablative principali, la

crioablazione e la radiofrequenza sottolineando ancora una volta come la crioablazione consenta un monitoraggio più preciso della lesione rispetto alla radiofrequenza, a fronte di una morbidità moderatamente più bassa. Il confronto fra la modalità di esecuzione della crioablazione, laparoscopica o percutanea, evidenzia che quest'ultima, sicuramente meno invasiva, deve essere riservata ai soli tumori esofitici e di piccole dimensioni; quelli di diametro < 2.5 cm possono essere trattati in una sola sessione, mentre quelli di diametro > 4 cm richiedono più di un trattamento. La recidiva locale si verifica in una percentuale variabile fra 5 (accesso laparoscopico) e 13% (accesso percutaneo), mentre la sopravvivenza cancro-specifica varia fra 97 e 100%.

Risultati analoghi sono stati presentati da Kunkle e Uzzo a maggio del 2007 (12), confrontando in questo caso nefrectomia parziale, crioablazione, radiofrequenza ed osservazione.

L'incidenza di recidive locali è stata del 2.9% per la chirurgia, 3.4% per la crioablazione e 10.5% per la radiofrequenza; tuttavia, l'incidenza di metastasi è stata del 6.1%, 1.45% e 1.1%, rispettivamente.

Tabella 3 Serie di crioblazioni

<i>Autore</i>	<i>Approccio</i>	<i>Tumori/ pazienti</i>	<i>Follow-up (mesi)</i>	<i>Recidiva locale</i>	<i>Morbidità</i>
Cestari 2006	Laparo	70/70	NA	1	1 ematuria 15 minori (febbre, anemia, edema polmonare)
Gill 2005	Laparo	60/56	36	0	No
Polascik 2006	Laparo	27/25	7	0	No
Davol 2006	Open/laparo	48/48	64	5	7 minori (rottura capsulare trasfusioni, ileo)
Sewell 2003	Laparo	120/103	5	10	1 ascesso 1 trasfusione 5 ematuria
Silverman 2005	Laparo	27/23	12	2	1 trasfusione 1 ascesso

da Mouraviev V, et al. *Eur Urol* 2007; 51:328-336 (11)

Tabella 4 Serie di ablazioni con radiofrequenza

<i>Autore</i>	<i>Approccio</i>	<i>Guida</i>	<i>Tumori/ pazienti</i>	<i>Follow-up (mesi)</i>	<i>Recidiva locale</i>	<i>Morbilità</i>
Matsumoto 2004	Perc, lap, open	CT	60/60	13.7	2	NA
Matsumoto 2005	Perc, lap	CT	91/91	NA	3	1 ostruzione GPU 1 infarto polare 1 fistola
Farell 2003	Perc	CT	35/35	9	0	NA
Goeman 2005	Perc	CT	27/22	14	1	Minori (infezione ferita, ematoma perirenale, ematuria)
Traver 2006	Perc	CT	73	NA	11	Minori (31 ematomi, 3 pnx, 2 stenosi ureterali)
Gervais 2005	Perc	CT e RM	100/85	27.6	1	5 emorragia (2 maggiori) 2 stenosi uretere, 2 dolore lombare, 2 ustioni cutanee

da Mouraviev V, et al. *Eur Urol* 2007; 51:328-336 (11)

Tabella 5 Altre serie di ablazione con CA o RF

<i>Autore</i>	<i>Approccio</i>	<i>N</i>	<i>Diametro medio del tumore</i>	<i>Ritrattamento</i>	<i>Risposta completa</i>	<i>Sopravvivenza cancro-specifica</i>	<i>Sopravvivenza globale</i>
Gill 2005/06	LapCA	56	2,3 cm	no	38% a 3 anni	98% a 3 anni	80% a 3 anni
Cestari 2007	LapCA	86	2,35 cm	no	43% a 3 anni	100%	93%
Sewell 2003	PCCA	103	1,1-7,5 cm	27,5%		97%	90,2%
Matsumoto 2005	PCRFA LapRFA	63 46	2,4 cm	3%		100%	100%
Traver 2006	PCRFA	73	2,9 cm	7%			

LapCa: crioablazione laparoscopica

PCCA: crioablazione percutanea

LapRFA: radiofrequenza laparoscopica

PCRFA: radiofrequenza percutanea

Diversi fattori possono influenzare il successo dei trattamenti mininvasivi (13), in particolare il diametro e la sede della neoplasia. In questa serie, gli autori hanno utilizzato la tecnica percutanea TC guidata.

Diametro: fallimento in 3/6 con tumore > 3 cm vs 3/17 con tumore < 3 cm (hanno richiesto trattamenti multipli)

Sede: fallimento in 3/6 con tumore centrale vs 1/17 con tumore periferico

Le complicanze che vengono descritte in letteratura sono in genere poco numerose, spesso autolimitanti o trattabili con interventi conservativi; per la crioterapia, la complicanza più frequente è rappresentata dal sanguinamento (sia precoce che tardivo), mentre per

la radiofrequenza da un possibile danno alla via escretrice (fistola urinaria, stenosi dell'uretere).

Le tabelle 6 e 7 mostrano i risultati riportati nella *review* pubblicata da Weld nel 2005, in merito alle serie di crioablazione e di radiofrequenza.

Tabella 6 Serie di crioablazione

<i>Autore</i>	<i>Approccio</i>	<i>N pazienti</i>	<i>Follow-up mediano (mesi)</i>	<i>N casi con malattia persistente/recidiva (%)</i>	<i>N casi con morbidità (%)</i>
Hasan 2004	Laparoscopica	40	48	2	NA
Rodriguez 2000	3 lap/4 open	7	14.2	0	1 trombosi pelvica 1 CVA
Harmon 2003	39 laps 737 open	76	17	3	6 fratture capsulari 2 ilei prolungati
Nadler 2003	Laparoscopica	15	15	1	1 insuff. resp. 1 ileo prolungato
Lee 2003	Laparoscopica	20	14.2	1	1 lesione pancreatica
Steinberg 2002	Laparoscopica	70	49.3	1	NA
Shingleton 2004	MRI-guided	80	30	7	1 ematoma perirenale 8 minori
Colon 2003	Laparoscopica	8	8	0	0
Overall		326	30.8	15 (4.6)	23 (10.6)

CVA: accidente cerebro vascolare

da Weld KJ & Landman J. *BJU International* 2005; 96:1224-9 (14)

Tabella 7 Serie di ablazioni con radiofrequenza

<i>Autore</i>	<i>Approccio</i>	<i>N pazienti</i>	<i>Follow-up mediano (mesi)</i>	<i>N casi con malattia persistente/ recidiva (%)</i>	<i>N casi con morbilità (%)</i>
Matsumoto 2004	Laparoscopica	28	13	1	1 ostruzione GPU 2 minori
Di Marco 2004	US/CT-guidata	66	9	3	1 ostruzione GPU 2 dolori lombari cronici 1 infarto renale
De Baere 2002	US/CT- guidata 200 W	5	9	0	1 ematoma sottocapsulare
Hwang 2004	9 laps 8 US/CT- guidata 200 W	17	12.7	1	1 ostruzione GPU
Roy-Chodhury 2003	US/CT- guidata 200 W	8	17.1	1	2 infarti renali 1 lesione psoas
Mayo-Smith 2003	US/CT- guidata 200 W	32	9	2	2 ematomi perirenali 1 meta sul tragitto
Su 2003	CT- guidata 90 W	29	9	2	8 ematomi 1 danno termico 1 morte da aspirazione
McGovern 2003	CT- guidata	62	9.9	7	NA
Lisson 2003	CT- guidata	21	12.1	3	NA
Ukimura 2004	US/CT- guidata 100 W	9	17	2	1 ematoma perirenale
Overall		277	10	22 (7.9)	27 (13.9)

da Weld KJ & Landman J. *BJU International* 2005; 96:1224-9(14)

Sempre nello stesso articolo, vengono anche evidenziati i limiti di tali procedure, confrontate con la laparoscopia (Tabella 8).

Tabella 8

<i>Caratteristiche</i>	<i>Laparoscopia</i>	<i>Crioablazione</i>	<i>Radiofrequenza</i>
Limitata da localizzazione intrarenale	No	No	Si
Accesso	Laparoscopico	Laparoscopico o percutaneo	Laparoscopico o percutaneo
Resezione completa del tumore	Si	Si	Si
Monitoraggio della resezione	US <i>Real-Time</i>	US <i>Real-Time</i>	Richiede <i>contrast-enhancement</i>
Ripresa (%)	2.7	4.6	7.9
Morbilità (%)	20.9	10.06	13.9

da Weld KJ & Landman J. *BJU International* 2005; 96:1224-9 (14)

A tutt'oggi, il problema del *follow-up* non è risolto in alcun campo della chirurgia per i tumori renali, sia essa aperta o laparoscopica, radicale o conservativa e deve prendere in considerazione una quantità di parametri prognostici, che vanno dall'estensione locale al grado, dalla presenza o meno di invasione venosa o linfatica e/o di localizzazioni secondarie nei linfonodi loco-regionali.

Tale incertezza si estende anche alle tecniche mininvasive; nel 2006 Marin (15) ha pubblicato un articolo relativo proprio ai trattamenti mininvasivi, prendendo in considerazione 696 pazienti sottoposti a radiofrequenza (70 per via laparoscopica, 340 per via percutanea) ed a crioablazione (204 laparoscopiche e 2 percutanee); sono state evidenziate recidive locali in 2 pazienti sottoposti a RF laparoscopica e in 53 sottoposti a RF percutanea per un totale di 55 (13.4%) e in 8 a

CA laparoscopica (3.9%). Il 70% delle forme residue/recidive è stato rilevato entro i 3 mesi dall'intervento e il 92% entro un anno.

Gli autori consigliano quindi, un controllo a 1,3,6 (facoltativo) e 12 mesi.

La metodica di scelta dovrebbe essere la TC o la RM (aree di aumentata captazione); è tuttavia provato che l'assenza di un'area di captazione non esclude la presenza di una recidiva.

Resta ancora molto discusso il ruolo della biopsia.

Una breve riflessione può infine, essere fatta sulle possibili terapie di salvataggio in caso di recidiva dopo terapia mininvasiva.

Nel 2007 il gruppo di Cleveland (Carvell T Nguyen MM) riferisce sui tumori recidivi ipsolaterali dopo radiofrequenza e dopo laparoscopia; si tratta di 25 recidive locali su 103 pazienti trattati con radiofrequenza (24.3 %) e 16 su 178 pazienti trattati con crioablazione (9 %).

I dati sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9 Recidive ipsolaterali dopo radiofrequenza e crioablazione

	N	Nel letto di ablazione	Fuori letto di ablazione	Pazienti trattati con specifiche modalità di salvataggio						
				RF	CA	NR open	NR Lap	NP open	Altro	N.A.
RF	25	19	4	16	1	2	1	0	2	3
CA	16	11	3	5	4	1	3	2	0	1

NR: nefrectomia radicale

NP: nefrectomia parziale

Gli autori riportano che nei casi sottoposti ad intervento chirurgico di salvataggio, la fibrosi post-crioablazione è apparsa sempre più intensa ed estesa di quella successiva a trattamento con RF.

In conclusione, la crescente richiesta di terapia causale in pazienti fragili o in qualche modo a rischio, unitamente al comportamento biologico tendenzialmente favorevole delle neoplasie renali di piccole dimensioni ha reso le terapie mininvasive, in particolare crioablazioni e radiofrequenza, un'opzione alternativa sempre più largamente accettata dalla comunità scientifica internazionale, in particolare dove

si debba cercare un bilancio favorevole fra efficacia e scarsa invasività/aggressività terapeutica.

Analogamente a quanto già affermato per la chirurgia conservativa *nephron-sparing*, anche per le terapie mininvasive esistono diversi livelli di indicazione, come riportato nel capitolo 6.4.

In realtà, le diverse tecniche sono difficilmente confrontabili fra loro e in continua evoluzione.

Sia la CA che la RF risultano in grado di produrre una necrosi completa del tessuto renale trattato anche se la CA sembra essere più efficace della RF in obiettivi surrogati, offrendo un elevato numero di remissioni complete (30-40%) e forse, un numero più basso di recidive locali (19-21).

L'incidenza di recidiva locale o in loggia renale, dopo trattamenti mininvasivi è sostanzialmente sovrapponibile a quella registrata dopo chirurgia conservativa e dopo chirurgia radicale ed il controllo oncologico del tutto simile nelle diverse serie; i trattamenti mininvasivi non sembrano in grado di condizionare negativamente la prognosi (per lo meno ai *follow-up* medio-brevi disponibili) in una patologia dal significato biologico ancora in discussione (22-24).

La dimensione della neoplasia non rappresenta una controindicazione oncologica in sé, ma piuttosto un limite tecnico, in quanto tumori > 4 cm sono difficilmente trattabili in un'unica seduta, sia con la crioablazione sia con la radiofrequenza. In particolare per le metodiche che utilizzano accessi percutanei è però ipotizzabile un ritrattamento a breve termine delle lesioni maggiori, anche se questo aumenta significativamente l'incidenza degli effetti collaterali.

Anche se è dimostrato che lo spessore di tessuto sano perilesionale nel corso di nefrectomia parziale non ha influenza significativa sulla sopravvivenza cancro specifica, nel caso dei trattamenti mininvasivi si tende a portare la lesione ad almeno 5-10 mm oltre il margine della neoplasia, anche in considerazione dell'impossibilità di avere un'analisi istologica estemporanea del margine. Il *follow-up* è comunque sempre condizionato da residui di non facile interpretazione, specie dopo RF e la biopsia con eventuale ribiopsia a distanza dovrebbe essere presa attentamente in considerazione benché un trattamento chirurgico di salvataggio conservativo sia spesso difficile (soprattutto dopo CA) (25,26).

Per quanto riguarda le neoplasie multifocali, vale anche in questo caso quanto già detto per la chirurgia conservativa; l'argomento non è stato studiato in modo approfondito, ma esistono dati iniziali di trattamenti,

in particolare con RF, di neoplasie multiple, anche bilaterali e in pazienti relativamente giovani, anche successivi a pregressi interventi a cielo aperto di tumorectomia multiple bilaterali.

BIBLIOGRAFIA

1. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6-18 Review
2. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb; 179(2):468-71; discussion 472-3
3. Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Schick F, Pereira PL. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2007 Mar; 17(3):725-33 Epub 2006 Oct 5
4. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, Ablate or Observe: The Small Renal Mass Dilemma-A Meta-Analysis and Review. *J Urol* 2008 Feb 14 (Epub ahead of print)
5. Kunkle DA, Crispen PL, Li T, Uzzo RG. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *J Urol* 2007 May; 177(5):1692-6; discussion 1697
6. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007 Mar; 177(3):849-53; discussion 853-4
7. Rehman J, Landman J, Lee D, Venkatesh R, Bostwick DG, Sundaram C, Clayman RV. Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endourol* 2004 Feb; 18(1):83-104 Review
8. Mahnken AH, Rohde D, Brkovic D, Günther RW, Tacke JA. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: preliminary results. *Acta Radiol* 2005 Apr; 46(2):208-14

9. Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, Remer EM, O'Malley CM, Kaouk JH. Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. *Urology* 2006; 68(1 Suppl):7-13
10. Weld KJ, Figenschau RS, Venkatesh R, Bhayani SB, Ames CD, Clayman RV, Landman J. Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urology* 2007 Mar; 69(3):448-51
11. Mouraviev V, Joniau S, Van Poppel H, Polascik TJ. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours. *Eur Urol* 2007 Feb; 51(2):328-36 Epub 2006 Oct 17 Review
12. Kunkle DA, Crispen PL, Li T, Uzzo RG. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *J Urol* 2007 May; 177(5):1692-6; discussion 1697
13. Permpongkosol S, Link RE, Kavoussi LR, Solomon SB. Percutaneous computerized tomography guided cryoablation for localized renal cell carcinoma: factors influencing success. *J Urol* 2006 Nov; 176(5):1963-8; discussion 1968
14. Weld KJ, Landman J. Comparison of cryoablation, radiofrequency ablation and high-intensity focused ultrasound for treating small renal tumours. *BJU Int* 2005 Dec; 96(9):1224-9
15. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, Gervais DA, McGovern FJ, Zagoria RA, Uzzo RG, Haaga J, Resnick MI, Kaouk J, Gill IS. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol* 2006 Nov; 176(5):1973-7
16. Chiou YY, Hwang JJ, Chou YH, Wang JH, Chiang JH, Chang CY. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2005 May; 68(5):221-5
17. Uzzo RG. Is CT-guided percutaneous radiofrequency ablation oncologically effective in patients with renal cell carcinoma? *Nat Clin Pract Urol* 2008 Jan; 5(1):18-9 Epub 2007 Nov 13 Comment on: *AJR Am J Roentgenol* 2007 Aug; 189(2):429-36
18. Jacobsohn KM, Ahrar K, Wood CG, Matin SF. Is radiofrequency ablation safe for solitary kidneys? *Urology* 2007;69(5):819-23; discussion 823
19. Ahrar K, Wallace MJ, Matin SF. Percutaneous radiofrequency ablation: minimally invasive therapy for renal tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006 Dec; 6(12):1735-44 Review

20. Polascik TJ, Nosnik I, Mayes JM, Mouraviev V. Short-term cancer control after primary cryosurgical ablation for clinically localized prostate cancer using third-generation cryotechnology. *Urology* 2007 Jul; 70(1):117-21
21. Polascik TJ, Mouraviev V. The rise of ablative technologies for treating the small renal mass. *Eur Urol* 2007 Sep; 52(3):636-8 Epub 2007 Mar 9
22. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, Lopes D, Bernhard JC, Guillé F, Lacroix B, De La Taille A, Salomon L, Pfister C, Soulié M, Tostain J, Ferriere JM, Abbou CC, Colombel M, Belldegrun AS. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007; 52(1):148-54 Epub 2007 Jan 16
23. Crispen PL, Uzzo RG. The natural history of untreated renal masses. *BJU Int* 2007 May; 99(5 Pt B):1203-7
24. Rehman J, Landman J, Olweny E, Sundaram CP, Chen C, Rehman J, Lee DI, Shalhav A, Portis A, McDougall EM, Clayman RV. Prospective comparison of the immunological and stress response following laparoscopic and open surgery for localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Apr; 171(4):1456-60
25. Kawamoto S, Permpongkosol S, Bluemke DA, Fishman EK, Solomon SB. Sequential changes after radiofrequency ablation and cryoablation of renal neoplasms: role of CT and MR imaging. *Radiographics* 2007 Mar-Apr; 27(2):343-55 Review
26. Permpongkosol S, Link RE, Kavoussi LR, Solomon SB. Temperature measurements of the low-attenuation radiographic ice ball during CT-guided renal cryoablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008 Jan-Feb; 31(1):116-21 Epub 2007 Nov 7

6.6 Terapia adiuvante

Il carcinoma del rene, come la maggior parte dei tumori maligni, è una malattia eterogenea per molti aspetti.

Al momento della diagnosi, circa il 30% di questi pazienti si presenta con metastasi a distanza. Un ulteriore 30-40%, con patologia localizzata clinicamente al momento della nefrectomia, svilupperà successivamente metastasi (1,2).

Questi dati rendono evidente la necessità di una terapia adiuvante efficace per pazienti con malattia chirurgicamente resecabile. Tuttavia, relativamente pochi sono gli studi di terapia adiuvante nel RCC per diversi fattori: scarsa efficacia della chemioterapia, tossicità di alcuni schemi di immunoterapia e difficoltà di arruolamento negli studi clinici cooperativi multicentrici.

In questo capitolo, saranno riportati tutti gli studi randomizzati finora pubblicati e, citati brevemente, quelli in corso i cui risultati non sono ancora disponibili, incluse le sperimentazioni con le nuove molecole.

Definizione di popolazione a rischio

L'utilizzo di una terapia adiuvante richiede l'identificazione della popolazione di pazienti a più alto rischio di recidiva, come potenziali beneficiari di un trattamento preventivo. Diversi sono i fattori associati ad una peggiore prognosi dopo la nefrectomia radicale; essi includono (vedi cap. 3):

- variabili legate al paziente come un basso *performance status*, la presenza di sintomi al momento della diagnosi, la cachessia ed alterazione in alcuni parametri di laboratorio (anemia, trombocitosi, elevazione della velocità di eritrosedimentazione, proteina C reattiva, ipercalcemia) (3);
- stadio alla diagnosi definito col sistema TNM aggiornato al 2002. A seconda del parametro T, la probabilità di sopravvivenza tumore-specifica a 5 anni è rispettivamente: 97% (pT1a), 87% (pT1b), 71% (pT2), 53% (pT3a), 44% (pT3b), 37% (pT3c) e 20% (pT4), 10-35% (pN+) (4);
- caratteristiche istologiche del tumore, in particolare il grado istologico di Fuhrman, il tipo istologico e la presenza di necrosi (5,6);
- marcatori molecolari quali la presenza di anidrasi carbonica IX (CAIX), che è un'anidrasi trans-membrana coinvolta nella

regolazione del pH intra ed extracellulare durante i periodi di ipossia, fondamentale per la proliferazione e la metastatizzazione. Una bassa espressione di CAIX (< 85% delle cellule) è associata con una prognosi peggiore nei pazienti con malattia localizzata. Altri biomarcatori studiati come possibili indicatori prognostici sono p53, Ki67, PTEN, anidrase carbonica XII, vimentina, ma il loro peso e ruolo non sembra essere così rilevante (7-9).

Negli ultimi anni, l'identificazione di pazienti a diverso rischio di recidiva è stato reso più facile dallo sviluppo di diversi nomogrammi ed algoritmi prognostici, costruiti per assistere clinici e pazienti nello stimare il rischio di recidiva. Tengono conto di vari parametri clinico-biologici ed i più utilizzati sono quelli dell'Università della California di Los Angeles *Integrated Staging System* (UISS), della *Mayo Clinic* (SSIGN score), del *Memorial Sloan-Kettering* (10-12). Essi usano una serie di variabili per stratificare i pazienti a seconda del loro rischio di ricaduta (vedi Tabella 3, cap. 3). Attualmente, sono utili anche per la loro capacità di istruire i pazienti in merito alla loro prognosi e saranno impiegati maggiormente in futuro, quando occorrerà definire bene le categorie da trattare con terapia adiuvante.

Studi di terapia adiuvante

Diversi studi sono stati intrapresi negli ultimi 25 anni per determinare la potenziale utilità di varie forme di trattamento adiuvante nei pazienti con carcinoma renale ad alto rischio di recidiva. Le terapie che sono state testate includono: radioterapia, ormonoterapia, chemioterapia e immunoterapia.

Globalmente, ancora non c'è dimostrazione certa di beneficio per qualunque terapia adiuvante post-chirurgica, anche se in alcuni studi di immunoterapia si evidenziano delle differenze a favore dei pazienti trattati. Di seguito, vengono illustrati in dettaglio solo gli studi prospettici e randomizzati con braccio di controllo senza trattamento (Tabella 1).

Tabella 1 Studi randomizzati di terapia adiuvante nel carcinoma renale

Trattamento (numero casi)	Autore	Anno	Risultato
Radioterapia vs osservazione (N=72)	Kjaer et al. (14)	1987	Sopravvivenza a 26 mesi: 50% vs 62% (NS)
MPA vs osservazione (N=136)	Pizzocaro et al. (15)	1987	Tasso di recidive: 32.7% vs 33.9% (NS)
UFT vs osservazione (N=71)	Naito et al. (16)	1997	5-y DFS: 80% vs 77% (NS)
IFN- α -2b vs osservazione (N=247)	Pizzocaro et al. (17)	2001	5-y OS: 66% vs 67% (NS)
IFN- α vs osservazione (N=283)	Messing et al. (18)	2003	5-y OS: 51% vs 62% in favore di osservazione (p=0.09)
Alte dosi IL-2 vs osservazione (N=69)	Clark et al. (22)	2003	Mediana DFS: 19.5 vs 36 mesi (NS)
IL-2 + IFN- α 2a + FU vs osservazione (N=203)	Atzpodien et al. (23)	2005	8-y DFS: 39% vs 49% (NS)
IL-2 + IFN- α vs osservazione (N=310)	Passalacqua et al. (23)	2007	5-y DFS: 73% vs 73% (NS)
Cellule tumorali irradiate + BCG vs osservazione (N=120)	Galligioni et al. (25)	1996	5-y DFS: 63% vs 72% (NS)
Cellule tumorali criopreservate vs osservazione (N=558)	Jocham et al. (26)	2004	5-y PFS: 77.4% vs 67.8% (P=0.02)

BCG = Bacillus Calmette-Guerin; DFS = disease-free survival; PFS = progression free survival; OS = sopravvivenza totale; FU = fluorouracile; IFN = interferone; IL-2 = interleukina 2; MPA = medrossiprogesterone acetate; N/A = not available; NS = not significant;

Radioterapia

L'uso di radioterapia nel trattamento adiuvante del carcinoma renale non si è rivelato efficace per 2 motivi: in primo luogo il carcinoma renale è scarsamente radiosensibile ed in secondo luogo, le recidive loco-regionali isolate sono rare. Pertanto, è improbabile che la radioterapia migliori gli esiti del trattamento nei pazienti con RCC. I primi tentativi risalgono alla fine degli anni '70, quando per prime furono usate le radiazioni con fascio esterno.

Uno studio di Finney del 1973 (13) dimostrò non solo che la radioterapia post-operatoria non influenzava l'incidenza delle recidive loco-regionali o a distanza, ma anche che i pazienti sottoposti a radioterapia avevano più probabilità di avere effetti collaterali dannosi, comprese le lesioni del parenchima epatico. Kjaer et al. (14) ed il *Copenhagen Renal Cancer Study Group* trovarono un simile risultato negativo in uno studio su 72 pazienti randomizzati a ricevere radioterapia oppure osservazione post-chirurgica per neoplasie in stadio II e III.

Terapia ormonale

Nel 1987 Pizzocaro et al. (15) pubblicarono i risultati di uno studio clinico italiano multicentrico, randomizzato di fase III con medrossiprogesterone acetato somministrato dopo la nefrectomia per RCC vs osservazione. Nello studio, 136 pazienti furono randomizzati a ricevere 500 mg oralmente tre volte alla settimana contro nessun trattamento. 59 pazienti avevano una neoplasia T1-2 ed i rimanenti 62, T3 od uno stadio più avanzato.

Anche i pazienti con coinvolgimento dei linfonodi furono inclusi nello studio. Ad un *follow-up* mediano di 3 anni, il 25,8% dei pazienti nel braccio di trattamento presentavano recidiva, rispetto al 23,8% dei pazienti nel gruppo di controllo. Questi ricercatori notarono che la recidiva era più comune nei tumori senza recettori per estrogeni. Ulteriori tentativi per sviluppare una terapia basata sul trattamento ormonale come strategia adiuvante, sono stati abbandonati.

Chemioterapia

Il RCC è uno dei tumori solidi più resistenti alla chemioterapia. Un'analisi recente eseguita per 72 diversi agenti ha mostrato tassi di risposta dal 2 al 6% nel quadro metastatico. Ciò si ritiene essere dovuto alla presenza di diversi fattori di resistenza ai farmaci presenti nelle cellule del RCC. Anche la chemioterapia è stata utilizzata in

adiuvante. A parte diversi studi non controllati, che usano controlli storici e che pertanto non portano a conclusioni valide, è stato eseguito un solo studio randomizzato, in Giappone, su 71 pazienti randomizzati a ricevere UFT (mistura di tegafur e uracile) vs osservazione (16). La sopravvivenza libera da ricadute a 5 anni era dell'80.5 e 77.1% nei trattati e nei controlli rispettivamente, differenza non significativa. Attualmente, non vi sono regimi chemioterapici in fase di valutazione nella terapia adjuvante per i pazienti con RCC ad alto rischio di recidiva.

Immunoterapia

L'immunoterapia è disponibile dagli anni '80. L'esatto meccanismo di azione dei regimi di trattamento disponibili non è chiarito del tutto. I trattamenti più ampiamente studiati ed utilizzati in terapia adjuvante, comprendono l'interferone alfa (IFN- α), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente od in combinazione, ed i vaccini. Le citochine aumentano sia l'azione dei linfociti citotossici, sia quella delle cellule *natural killer* (NK). Inoltre, l'IFN- α modula la crescita e la funzione cellulare, inibendo la proliferazione cellulare e regolando l'espressione e differenziazione antigenica della superficie cellulare.

Interferone

L'IFN è stato una scelta logica come agente adjuvante per il RCC, perché è uno dei farmaci attivi nella malattia metastatica. Due sono gli studi randomizzati di terapia adjuvante che portano alle stesse conclusioni.

Pizzocaro et al. nel 2001 (17) pubblicarono i risultati di uno studio clinico multicentro che coinvolgeva pazienti con RCC in stadio II o III, randomizzati fra nefrectomia o nefrectomia più IFN- α 51 dei 123 pazienti nel braccio di trattamento, confrontati ai 38 dei 124 pazienti nel braccio di controllo, avevano recidiva di malattia ad un *follow-up* mediano di 62 mesi.

In un altro studio clinico di fase III dell'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), 285 pazienti furono randomizzati all'IFN adjuvante contro osservazione. La sopravvivenza mediana era di 7.4 anni nel braccio di osservazione e solo 5.1 anni nel braccio di trattamento. Nessuna differenza era statisticamente significativa (18).

Migliari et al. confrontarono nefrectomia più IFN-2 α adjuvante e vinblastina in 32 pazienti contro la sola nefrectomia in 30 pazienti.

Questi ricercatori non trovarono alcuna differenza nel rischio di progressione o decesso tra i due gruppi (19).

Interleukina-2

L'IL-2 è un fattore di crescita ed attivatore sia di cellule T che di cellule NK. Essa viene prodotta e rilasciata da cellule T attivate. Basandosi su uno studio di 255 pazienti con RCC metastatico, trattato con bolo ad alto dosaggio di IL-2 (720.000 IU/kg ogni 8 ore), la *Food and Drug Administration* (FDA) approvò il suo uso per la terapia nel RCC metastatico nel 1992. Diversi studi sono stati poi condotti anche da altri gruppi, compresi alcuni studi di confronto fra diverse dosi di IL-2 (21). Complessivamente, la sopravvivenza mediana di tutti i pazienti trattati nei vari studi con alte dosi è di circa 12-15 mesi, con una percentuale di risposte che varia tra il 7 e il 23%. Non ci sono differenze in sopravvivenza fra i pazienti trattati con schemi o dosi diversi anche se con le alte dosi si ottengono più risposte obiettive e soprattutto più risposte complete mantenute nel tempo (20,21).

Considerata la sua attività nel quadro metastatico, IL-2 ad alte dosi a bolo è stata testata in un unico studio randomizzato di terapia adiuvante, finora pubblicato. In questo studio, 69 pazienti in stadio localmente avanzato dopo nefrectomia (T3b-4 o N1-N3) oppure con un'unica metastasi resecata chirurgicamente venivano randomizzati fra osservazione ed un unico ciclo di IL-2: 600.000 U/kg ogni 8 ore, giorni 1-5 e 15-19 per un massimo di 28 dosi. Lo studio fu chiuso prematuramente perché a 2 anni, 15 dei 21 pazienti (71%) nel braccio di trattamento con tumore localmente avanzato e 16 dei 23 (69%) nel braccio di osservazione presentarono ricadute, senza alcuna differenza significativa. Anche nei pazienti con malattia metastatica resecata non fu osservata alcuna differenza fra i due bracci (22).

Interleukina-2 + Interferone

La combinazione di più citochine (con o senza la somministrazione di farmaci chemioterapici) ha dimostrato risultati promettenti nella malattia metastatica e, su questa base, sono stati condotti alcuni studi di terapia adiuvante.

In un recente studio prospettico randomizzato, il *German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group* ha saggiato la combinazione di chemio-immunoterapia con IL-2, IFN-2 α e 5-FU vs osservazione nel trattamento adiuvante di pazienti ad alto rischio di recidiva dopo nefrectomia. Ad un *follow-up* mediano di 4.3 anni, la

sopravvivenza globale era significativamente minore nel gruppo dei trattati rispetto al controllo ($P=0.028$). Inoltre, la sopravvivenza mediana senza recidive era 2.75 anni nei trattati e 4.25 nel gruppo di controllo. Pertanto, questo trattamento non ha evidenziato alcun vantaggio (23).

Un altro studio randomizzato, multicentrico italiano del gruppo GOIRC (Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica) presentato all'ASCO *meeting* del 2007, ha confrontato la combinazione di basse dosi sottocute di IL-2 + IFN- α vs osservazione (24). Le peculiarità di questo studio, rispetto agli altri di terapia adiuvante, sono due: la lunga durata del trattamento immunoterapico, con schema che si ripete per 4 settimane, ogni 4-6 mesi fino a 5 anni dall'intervento e l'inclusione di pazienti anche a basso rischio di recidiva ($pT1 > 2.5$ cm). Sono stati inclusi 310 pazienti e l'analisi *intention to treat* ad un *follow-up* mediano di 52 mesi non ha evidenziato differenze significative fra i trattati ed i controlli. La DFS attuariale a 5 e 10 anni era 73% e 73% nei trattati e 73% e 60% nei controlli (HR 0.84, 95% CI 0.54-1.33 $p=0.47$). Tuttavia, in un'analisi per sottogruppi è stato evidenziato un beneficio statisticamente significativo per i pazienti che possedevano almeno 2 delle seguenti caratteristiche: $pN0$, G1-G2, < 60 anni e $pT3a$. Risultato ancora più interessante, nei pazienti che avevano solo una o nessuna di queste caratteristiche, l'immunoterapia adiuvante aveva un effetto dannoso in misura statisticamente significativa. Tuttavia, occorre un *follow-up* più lungo per la conferma di questi risultati, che scaturiscono da analisi non pianificate a priori.

Vaccini

I vaccini con antigeni ottenuti da cellule tumorali, sono stati utilizzati nei pazienti con RCC sia metastatico sia localmente avanzato, nel tentativo di aumentare la risposta immune contro il tumore residuo. Sono stati provati diversi vaccini, compresi i lisati di cellule tumorali, i preparati di cellule tumorali irradiate e criopreservate.

Uno dei primi studi che utilizzava un vaccino nel RCC operato radicalmente fu pubblicato da Galligioni et al. nel 1996. In questo studio, 120 pazienti sottoposti a nefrectomia per RCC furono randomizzati fra iniezione intradermica di cellule tumorali autologhe irradiate e trattate con il Bacillo di *Calmette e Guérin* (BCG) verso osservazione. Dopo un *follow-up* mediano di 61 mesi, non vi furono

differenze nella sopravvivenza globale e nella probabilità di recidivare fra i pazienti che avevano ricevuto la terapia adiuvante e i controlli (25). Recentemente, ricercatori tedeschi hanno condotto uno studio multicentrico, randomizzato, di fase III usando un vaccino sviluppato a partire da un lisato di cellule autologhe, incubate con IFN- γ e tocoferolo e criopreservate. Un totale di 558 pazienti operati, in stadio pT2-3b, con o senza coinvolgimento linfonodale, senza metastasi a distanza, sono stati randomizzati in questo studio. I pazienti vaccinati hanno mostrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza totale rispetto ai non vaccinati. 379 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale e la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni era 77.4% e 67.8% ($P=0.02$, log-rank test) per il gruppo dei vaccinati rispetto al controllo. Tuttavia, è importante notare che 32% dei pazienti randomizzati sono stati persi dopo la randomizzazione, con una sproporzione di malati persi nel gruppo dei vaccinati (99 vs 75). Inoltre, la sopravvivenza totale non era riportata nell'analisi. Malgrado queste limitazioni dello studio, l'utilizzo di vaccini derivati da cellule tumorali appare promettente e, a nostra conoscenza, questo è finora il solo studio adiuvante nel RCC che mostri un vantaggio in PFS (26).

Studi in corso e prospettive

Uno studio importante di immunoterapia, di cui si attendono i risultati, è coordinato dall'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). E' iniziato nel 1998 ed è uno studio di fase III di confronto fra IL-2, IFN- α e 5-FU vs osservazione su 550 pazienti ad alto rischio di recidiva dopo nefrectomia (EORTC protocollo 30955). Un altro studio clinico valuta l'efficacia di cG250 (WX-G250), un anticorpo monoclonale, che si lega a CAIX sulla superficie dei RCC a cellule chiare ed è in grado di reclutare cellule immuni effettrici o di attivare il complemento, causando la distruzione cellulare. Un nuovo approccio al trattamento adiuvante del RCC si focalizza sull'uso di HSP (*Heat Shock Proteins*), molecole ubiquitarie con funzione di protezione delle cellule anche da *stress*. Le HSPs inibiscono l'apoptosi nelle cellule neoplastiche e possono agire come antigeni per indurre una risposta immune e la successiva distruzione della cellula. Sono disponibili vaccini che consistono di complessi peptidici HSPs isolati da tumori renali. Dopo la vaccinazione, si induce una risposta immune che è più potente di quella indotta dalle cellule tumorali isolate. Uno studio di adiuvante di fase III è stato completato e valuta

l'efficacia del vaccino HSPPC-96 (*Oncophage*, *Antigenics Inc*, *New York, NY*), nei pazienti ad alto rischio di recidiva e ha arruolato più di 800 pazienti in 145 centri (27). I risultati sono attesi a breve. Infine, i nuovi inibitori delle tirosin-chinasi (TK), Sunitinib e Sorafenib, che hanno dimostrato superiorità rispetto a IFN e cambiato il nostro approccio al trattamento del RCC metastatico. Entrambi questi farmaci sono ora impiegati nel trattamento adiuvante in differenti studi randomizzati di fase III, i cui risultati saranno disponibili fra alcuni anni. I dettagli degli studi attivati con le nuove molecole sono illustrati in Tabella 2.

Tabella 2 Principali studi clinici randomizzati di fase III nel RCC con arruolamento in corso o completato (risultati attesi)

<i>Studio</i>	<i>Disegno dello studio</i>	<i>End point</i>	<i>Arruolamento stimato, sede, data d'inizio</i>	<i>Criteri di inclusione</i>
A phase III clinical trial evaluating the vaccine HSPPC-96 (<i>Oncophage</i>) as adjuvant therapy for high-risk, nonmetastatic RCC. Sponsor: Antigenics Inc, New York	HSPPC-96 vs observation	DFS	800 pazienti arruolamento completato risultati attesi	RCC ad alto rischio
IL-2 plus IFN-a-2a plus FU vs observation phase III Sponsor: EORTC	IL-2 + IFN-a-2a + FU vs Observation	DFS	550 pazienti, arruolamento completato risultati attesi	RCC ad alto rischio
Sunitinib Treatment Of Renal Adjuvant Cancer (S-TRAC) ClinicalTrials.gov identifier: NCT00375674 Sponsor: Pfizer Inc. USA	Sunitinib vs placebo Durata trattamento: 12 mesi Doppio cieco	DFS	290 pazienti Europa-USA- Australia-Mexico- Corea Start: luglio 2007	RCC ad alto rischio (Criteri UISS)
ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00326898 Sponsor: ECOG; NCI-USA; CALG-B; SWOG; NCI-Canada.	Sunitinib vs Sorafenib vs placebo Durata trattamento: 13.5 mesi Doppio cieco	DFS	1.332 pazienti USA-Canada Start: maggio 2006	RCC ad alto rischio malattia a rischio intermedio

segue

Adjuvant cG250 Treatment vs Placebo In Patients With Clear Cell RCC And High Risk For Recurrence (ARISER). ClinicalTrials.gov identifier: NCT00087022 Sponsor: Willex AG, Germany.	cG250 vs placebo Durata trattamento: 6 mesi Doppio cieco	DFS, OS	856 pazienti USA-Argentina- Brasile-Canada- Europa-Russia Start: luglio 2004	RCC a cellule chiare con rischio alto o intermedio
SORCE: A Phase III Randomised Double-Blind Study Comparing Sorafenib With Placebo ClinicalTrials.gov identifier: NCT00492258 Sponsor: MRC, UK	Sorafenib x 1 anno vs Sorafenib x 3 anni vs placebo Durata trattamento: 36 mesi Doppio cieco	DFS	1.656 pazienti UK Start: giugno 2007	RCC a cellule chiare e non, ad intermedio od alto rischio di recidiva

Conclusioni

Lo standard terapeutico per i pazienti con RCC localizzato rimane la sola chirurgia. Sono state identificate alcune variabili prognostiche integrate in algoritmi, che aiutano a definire meglio i pazienti a più alto rischio di recidiva. Markers genetici e molecolari possono aumentare la nostra capacità di predire la prognosi dei pazienti. I trattamenti tradizionali sono inefficaci nel trattamento adiuvante del RCC. Solo in uno studio l'uso di un vaccino autologo criopreservato ha dimostrato un vantaggio nei pazienti trattati, ma per alcune caratteristiche di selezione dei pazienti; questo studio necessita di ulteriori conferme. Identificare la popolazione di pazienti che può giovare di un trattamento adiuvante con immunoterapia rimane una sfida importante.

Numerosi recenti studi di trattamento adiuvante in corso utilizzano farmaci a bersaglio molecolare e nuovi metodi di immunoterapia ed è verosimile che nei prossimi anni anche l'approccio alla malattia localizzata sia destinato a cambiare.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001
3. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173:1853-1862
4. Frank I, Blute ML, Leibovich BC et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005; 173:1889-1892
5. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Path* 1982; 6:655-663
6. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:467-480
7. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4641-4652
8. Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ et al. Carbonic anhydrase IX and the future of molecular markers in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005; 96:281-285
9. Bui MH, Seligson D, Han KR et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:802-811
10. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: The SSIGN score. *J Urol* 2002; 168:2395-2400
11. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3316-3322
12. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with

- conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173:48-51
13. Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma—A clinical trial. *Br J Urol* 1973; 45:258-269
 14. Kjaer M, Iversen P, Hvidt V, et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 21:285-289
 15. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 1987; 138:1379-1381
 16. Naito S, Kumazawa J, Omoto T et al. Postoperative UFT adjuvant and the risk factors for recurrence in renal cell carcinoma: a long term follow-up study. Kyushu University Urological Oncology Group. *Int J Urol* 1997; Jan 4(1):8-12
 17. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19:425-431
 18. Messing EM, Manola J, Wilding G et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1214-1222
 19. Migliari R, Muscas G, Solinas A, et al. Is there a role for adjuvant immunochemotherapy after radical nephrectomy in pT2-3N0M0 renal cell carcinoma? *J Chemother* 1995; 7:240-245
 20. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: Long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:S70-S72
 21. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:133-141
 22. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A Cytokine Working Group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:3133-3140
 23. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U et al. Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha2a based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised Trial of the

- German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92:843-846
24. Passalacqua R, Buzio C, Buti S et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *2007 ASCO Annual Meeting: LBA5028*
 25. Galligioni E, Quaia M, Merlo A et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: Five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77:2560-2566
 26. Jocham D, Richter A, Hoffmann L et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: Phase III, randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:594-599
 27. Lam JS, Leppert JT, Belldgrun AS, Figlin RA. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma: patient selection and therapeutic options. *BJU Int* 2005; 96:483-488

7.0 TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

7.1 Ruolo della nefrectomia e chirurgia delle metastasi

Circa il 25-30% dei pazienti cui viene diagnosticato un carcinoma renale, ha la contemporanea presenza di metastasi singole o multiple ed in questi casi, la prognosi è severa (1). Allo stato attuale, in questi pazienti, infatti, non è stato dimostrato un reale beneficio curativo derivante dai trattamenti chemioterapici o radiante ed anche la chirurgia ha sempre conservato un aspetto marginale.

La nefrectomia radicale non ha finora incontrato un consenso univoco nella malattia metastatica all'esordio, anche se da sempre viene considerata una terapia palliativa o di necessità, in caso di pazienti che presentano dolore, ipertensione, eritrocitosi, ipercalcemia severa. Infatti, la sola nefrectomia nel carcinoma renale metastatico non ha mai dimostrato un aumento della sopravvivenza globale, che in questo stadio si aggira attorno al 10-20% a 5 anni.

L'atteggiamento chirurgico sta recentemente cambiando alla luce delle nuove terapie *target*, che sembrano offrire alcuni vantaggi in termini di sopravvivenza se utilizzate in pazienti selezionati ed in associazione alla chirurgia.

La nefrectomia citoriduttiva seguita da terapia sistemica è da prendere in considerazione come trattamento in casi selezionati, nei quali si osservano le seguenti caratteristiche della malattia: tumore primitivo suscettibile di asportazione completa, istologia tumorale nella variante a cellule chiare (non con aspetti sarcomatosi), metastasi potenzialmente resecabili, di bassa numerosità ed in sedi favorevoli (polmone), paziente con un buon *performance status* (0-1) ed assenza di importanti comorbidità. Recentemente, si sono conclusi due studi prospettici e randomizzati (SWOG 8949/ EORTC 30947), che hanno dimostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale e tempo di progressione di malattia, nel gruppo dei pazienti trattati con nefrectomia seguita da immunoterapia rispetto al gruppo dei pazienti trattati con la sola terapia sistemica con IFN2α. Sebbene i risultati in termini di sopravvivenza siano risultati statisticamente significativi, il beneficio ottenuto dall'analisi combinata degli studi è stato di soli 5.8 mesi (2-4).

I vantaggi della nefrectomia citoriduttiva sarebbero diversi: la riduzione della quantità di neoplasia, potenzialmente immunosoppressiva, diminuirebbe non solo il numero di cellule metastatiche circolanti e la produzione dei fattori di crescita tumorale, ma migliorerebbe il *performance status* del paziente. In assenza di sindrome paraneoplastica od altri sintomi associati alla presenza del tumore primitivo, il paziente sarebbe in grado di sopportare meglio le successive terapie sistemiche ed ottenere una migliore risposta al trattamento. La critica alla nefrectomia citoriduttiva è legata alla morbidità della chirurgia, con un elevato rischio di potenziali complicazioni, progressione di malattia, morbidità post-operatoria tali da precludere la possibilità di una terapia sistemica adiuvante.

La risposta ai modificatori della risposta biologica è modesta, 10-15%, ma l'utilizzo dei nuovi farmaci antiangiogenici in associazione alla chirurgia potrebbe portare ad un ulteriore beneficio, in termini di sopravvivenza.

Alla luce dei risultati ottenuti da studi di fase II, in cui i pazienti con carcinoma renale metastatico venivano sottoposti a due cicli neoadiuvanti di immunoterapia e seguente nefrectomia, si è giunti alla conclusione che un possibile criterio di scelta per l'esecuzione della nefrectomia citoriduttiva potesse essere indicato dalla risposta ottenuta all'immunoterapia. In pazienti così selezionati, potrebbe essere somministrata ulteriore terapia sistemica dopo la chirurgia.

In realtà, anche gli studi randomizzati di seguito intrapresi non sono stati in grado di chiarire quando sottoporre i pazienti metastatici alla nefrectomia, se prima o dopo l'immunoterapia sistemica.

A differenza delle citochine, l'utilizzo dei farmaci antiangiogenici ha permesso di osservare risposte obiettive non solo sulle metastasi, ma anche sulla neoplasia renale primitiva. Proprio in considerazione dei promettenti risultati ottenuti con le nuove terapie *target* antiangiogeniche contro VEGF e PDGF (Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab, Temsirolimus), la chirurgia sta assumendo un ruolo integrante per la cura del carcinoma renale metastatico. La questione più attuale è non se, ma quando la nefrectomia citoriduttiva debba essere eseguita. Nei casi in cui si ottenga una risposta oggettiva alla terapia *target*, dovrebbe essere considerata e pianificata la nefrectomia e la resezione completa delle metastasi; infatti, in questo gruppo selezionato di pazienti, il trattamento integrato potrebbe essere potenzialmente curativo (5).

Diversi studi sulla *chirurgia delle metastasi* metacrone dimostrano un significato curativo in più di un terzo dei pazienti se si è in presenza di fattori prognostici favorevoli quali: lungo intervallo di tempo intercorso, > 24 mesi, tra la nefrectomia e la comparsa delle metastasi (6).

In presenza di secondarismi polmonari, si sono dimostrati fattori prognostici favorevoli in termini di sopravvivenza: la metastasi unica, le metastasi multiple, ma poco numerose e completamente resecabili, assenza di metastasi linfonodali mediastiniche, buon *performance status* del paziente (0-1). In questi casi, la sopravvivenza dopo chirurgia radicale, si aggira, a secondo degli autori, attorno al 35- 60% a 5 anni (7).

La metastasectomia polmonare presenta generalmente, una bassa percentuale di mortalità post-operatoria (variabile tra 0-2.1%) ed una morbilità, che si aggira attorno al 10%.

La numerosità elevata delle metastasi polmonari è direttamente correlata all'incompleta exeresi chirurgica e pertanto, ad un aumentato rischio di morte causa specifica. Sono state riportate sopravvivenze a 5 anni del 54.7% in caso di singola metastasi polmonare resecata, del 32% in caso di metastasi multiple comprese tra 2 e 6 e nulla, con un numero di metastasi superiore a 6 (8).

Il riscontro di metastasi polmonari sincrone alla neoplasia primitiva renale non esclude la possibilità di procedere a resezione completa delle stesse, sebbene questo rappresenti, in analisi multivariata, un fattore prognostico negativo, con sopravvivenza globale a 5 anni di circa il 43% vs lo 0% nei pazienti con secondarismi metacroni resecati completamente rispetto alla malattia metastatica sincrona.

Altra sede di metastasi da carcinoma renale è rappresentata dallo scheletro, il quale viene colpito dalla malattia nel 20-40% dei casi (9). Solo nel 2.5% dei pazienti la metastasi ossea è singola (10). Spesso i secondarismi ossei si associano ad un cattivo *performance status* a causa della presenza di dolore e/o fratture patologiche ed in questi casi, l'aspettativa di vita è di circa 12 mesi e le possibilità terapeutiche sono scarse. In questi casi, la chirurgia rappresenta spesso un trattamento solo palliativo. Solo i pazienti con buon *performance status* e metastasi unica scheletrica metacrona alla neoplasia primitiva (con intervallo libero da malattia > 24 mesi), in sede ossea suscettibile di completa ed ampia resezione, assenza di metastasi viscerali possono beneficiare della chirurgia. In presenza di tutti questi fattori positivi viene descritta una sopravvivenza a 5 anni del 54% (11-12).

La presenza di frattura patologica non sembra essere un fattore influenzante la prognosi, quando la lesione secondaria singola e metacrona venga radicalmente asportata (13). Sono invece discordanti i dati della letteratura a proposito della sede della lesione ossea (tronco o arti); secondo alcuni autori, sembra che la sopravvivenza in caso di metastasi localizzate agli arti sia migliore.

In ogni caso, a prescindere dalla sede o dalla numerosità delle metastasi, risulta evidente come sia di particolare importanza, nel considerare la terapia chirurgica, la valutazione dei fattori prognostici sia che questi dipendano dalle caratteristiche biologiche del tumore, che dalle caratteristiche fisiche del paziente.

Concludendo, con l'introduzione dei nuovi farmaci *target* si è in parte modificato l'approccio terapeutico del carcinoma renale metastatico ed ormai appare chiaro come, il trattamento mono-terapia non sia sufficiente a garantire risultati duraturi in termini di sopravvivenza. Alla luce di queste considerazioni, il trattamento standard dovrebbe necessariamente essere multimodale, con integrazione della chirurgia alla terapia sistemica in forma neoadiuvante od adiuvante in funzione dei gruppi prognostici di appartenenza.

La chirurgia delle metastasi in altre sedi, cute, linfonodi sopraclaveari, mediastinici, retroperitoneali, fegato, encefalo, va sempre presa in considerazione, prima o dopo terapia sistemica, quando la morbidità e la mortalità associata siano accettabili, con intento sia palliativo (miglioramento della QoL) che curativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ljunberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *EAU Guidelines 2007*, pag. 6
2. Flanigan RC, Salmon SF, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer *N Engl J Med* 2001 Dec 6; 345(23):1655-59
3. Mickish GH, Guarin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:966-70

4. Flanigan RC, Mickish G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar; 171(3):1071-1076
5. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007; 177:1978-1984
6. Pfanneschmidt J, Hoffman H Muley T Kyrsa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thor Surg* 2002; 74:1653-7
7. Assuad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma Lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1114-20
8. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Urol* 2005; 48:77-82
9. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26:363-366
10. Tolia BM, Whitmore WF. Solitary metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1975; 114:836-8
11. Yutaka T, Nobuo S, Toru H et al. Survival and prognostic classification of patient with metastatic renal cell carcinoma of bone. *Eur Urol* 2007; 52:163-169
12. Durr HR, Maier M, Pfahler M, Baur A, Refior HJ. Surgical treatment of osseous metastases in patient with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Res* 1999; 376:283-290
13. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80(6):1103-1109

7.2 Ruolo della radioterapia

Il ruolo che la radioterapia occupa attualmente nell'approccio multidisciplinare ai pazienti affetti da carcinoma renale è alquanto contenuto, perché limitato a casi selettivi correlati con quadri clinici di malattia metastatica. Alcuni studi clinici randomizzati, condotti negli anni '80 su piccole casistiche di pazienti con l'utilizzo di semplici tecniche 2-D di radioterapia, hanno negato un ruolo favorevole alla radioterapia post-operatoria nel ridurre il rischio di ricaduta locale nel paziente avviato ad intervento chirurgico radicale (1). Nella stessa decade, i risultati emersi da ricerche radiobiologiche hanno classificato il carcinoma renale come neoplasia radioresistente al frazionamento convenzionale adottato in clinica. Queste evidenze cliniche e sperimentali hanno in seguito precluso l'attivazione di ulteriori studi clinici controllati per testare il ruolo adiuvante della radioterapia (2).

L'impiego della radioterapia è stato, pertanto, limitato a finalità palliative in sporadici pazienti sintomatici per quadri clinici non altrimenti controllabili. Il recente sviluppo tecnologico in radioterapia, che permette migliore identificazione dei volumi bersaglio mediante tomografia assiale o risonanza magnetica e favorisce la possibilità di erogare dosi singole più elevate (> 3 Gy) tramite tecniche conformazionali 3-D, ha consentito di riconsiderare il ruolo che il trattamento radiante può svolgere nel paziente affetto da carcinoma renale metastatico.

Aspetti radiobiologici

Studi radiobiologici hanno evidenziato che il carcinoma renale è caratterizzato da bassa radiosensibilità quando comparato con altre 76 linee cellulari tumorali irradiate in laboratorio (2,3). In questi studi, la radiosensibilità del carcinoma renale era stimata in vitro determinando la dose media d'inattivazione dei clonogeni cellulari dopo l'irradiazione con la dose singola di 2 Gy. Altri studi hanno portato a conclusioni diverse, perché deponenti per una potenziale correlazione tra la dose singola di radiazioni ionizzanti e la risposta tumorale: infatti, la risposta obiettiva era maggiore nei pazienti con carcinoma renale sottoposti a dosi totali più elevate rispetto a quelle utilizzate nella palliazione di metastasi secondarie ad altri tumori solidi (4). Il grado di radiosensibilità intrinseca del carcinoma renale è stato studiato in dettaglio da Wei e colleghi (5): dopo l'irradiazione

della linea cellulare Tu-25 di carcinoma renale, la dose D_0 (dose richiesta a ridurre la frazione di sopravvivenza cellulare al 37%) era inferiore al rispettivo parametro ottenuto dopo l'irradiazione di linee di carcinoma ovarico (CHO-K1) o di fibroblasti umani (0.89 vs 1.73 e 1.23, rispettivamente). Il basso valore della D_0 ottenuto in laboratorio sulla linea del carcinoma renale è stato pertanto indicativo di una potenziale radiosensibilità intrinseca, che apre le prospettive ad una riconsiderazione del ruolo svolto dalla radioterapia nel trattamento palliativo dei pazienti metastatici. Inoltre, lo stesso esperimento aveva evidenziato un basso grado di riparo enzimatico del danno indotto al DNA dopo la somministrazione della dose singola di 25 Gy (5). Questi esperimenti, che hanno in seguito portato anche allo sviluppo di modelli radiobiologici (6), sembrano sostenere la definizione del carcinoma renale come una neoplasia radiosensibile a dosi biologiche più elevate di radiazioni; pertanto, le recenti evidenze sembrano suggerire che esiste una correlazione tra dose erogata e risposta clinica e che una dose di radiazioni ≤ 2 Gy non dovrebbe essere utilizzata in clinica perché poco efficace sui clonogeni cellulari del carcinoma renale (7,8).

Aspetti tecnologici

In passato, è stata utilizzata prevalentemente la radioterapia convenzionale, somministrata con tecniche semplici quali telecobaltoterapia od acceleratore lineare; negli ultimi anni, sono state riportate esperienze che hanno utilizzato la radiochirurgia (che prevede il trattamento con singole dosi elevate in un'unica frazione) o la radioterapia stereotassica (che somministra poche frazioni di dosi singole elevate concentrate nel tempo) (8): queste tecniche sono state esplorate con acceleratori lineari dedicati o con *gamma-knife* o *cyber-knife* (9,10). La scelta della tecnica più opportuna è stata in genere legata a diversi fattori come il numero delle metastasi (oligo o plurimetastasi), il volume di ogni singola lesione metastatica ($<$ o $>$ 3-4 cm), le condizioni generali e la probabilità di una sopravvivenza attesa superiore o minore ai 6 mesi (4,6,10). Di seguito, vengono brevemente presentate le esperienze riportate da diversi Autori che hanno impiegato la radioterapia con tecniche convenzionali od evolute in pazienti, affetti da carcinoma renale metastatico al polmone, encefalo ed ossa.

La radioterapia delle metastasi polmonari.

Il controllo mediante radioterapia di lesioni metastatiche polmonari si è dimostrato particolarmente evidente dopo l'impiego di complesse tecniche stereotassiche, che hanno previsto l'impiego di accurati sistemi d'immobilizzazione del paziente. Wersall et al. (10) riportano il trattamento radiante di 50 pazienti irradiati con diversi frazionamenti della dose: 8 Gy x 4 frazioni, 10 Gy x 4 frazioni, 15 Gy x 3 frazioni in un tempo complessivo inferiore ad una settimana. Le lesioni metastatiche più piccole (< 2 cm) sono state trattate con frazionamento 15 Gy x 2-3 sedute. Lesioni di dimensioni > 3-5 cm sono state trattate con dosi di 10 Gy x 4-5 frazioni. Per lesioni polmonari più voluminose, le dosi singole di radioterapia sono state limitate a 7-8 Gy.

Ad un *follow-up* mediano di 37 mesi, gli autori hanno ottenuto una regressione tumorale completa nel 30% dei pazienti ed una remissione parziale od una stabilità di malattia nel 60% dei casi. Il controllo locale complessivo di 162 lesioni trattate con radioterapia stereotassica in 50 pazienti con carcinoma renale è stato evidente nel 90-98% dei casi. Nei pazienti con oligometastasi (< 3 lesioni), il tempo mediano di progressione è stato di 9 mesi. La tossicità acuta è stata contenuta senza effetti collaterali severi. L'impiego della radioterapia stereotassica viene, in genere, consigliato nei pazienti con un numero limitato di metastasi polmonari, dove una sopravvivenza globale più lunga è ottenibile rispetto ai pazienti con malattia a distanza più estesa. Di particolare rilevanza è stato il riscontro in clinica di un tempo medio di regressione tumorale variabile tra i 3 e i 6 mesi, dopo il termine della radioterapia. In alcuni casi singoli, il volume tumorale è rimasto immutato dopo radioterapia anche per alcuni anni, indicando che la riduzione dimensionale delle metastasi polmonari da carcinoma renale non è predittiva di risposta alla radioterapia stereotassica (10). Anche se le esperienze riportate in letteratura sono per ora sporadiche, la radioterapia stereotassica può essere considerata una potenziale opzione terapeutica alternativa alla chirurgia toracica per il controllo sintomatico di lesioni metastatiche polmonari che causano compressione sui bronchi, emoftoe o dolore o che sono volumetricamente evolutive.

La radioterapia delle metastasi cerebrali

I risultati di tre studi retrospettivi hanno indicato che i pazienti affetti da carcinoma renale, rispetto ai pazienti metastatici da un diverso tumore primitivo, possono avere un minor controllo con la radioterapia in particolare, quando sono irradiati con frazionamento standard e tecnica panencefalica (11,12,13). Maor et al. (11) hanno trattato 39 pazienti metastatici con la dose totale consistente in 30 Gy in 10 frazioni o in 20 Gy in 5 frazioni. Il tempo mediano di sopravvivenza riportato è stato di 2 mesi, con un tempo massimo di 6 mesi per i soli pazienti rispondenti al trattamento. Gli autori, sulla base anche dei risultati ottenuti in altre due analisi retrospettive (12,13), concludono che i pazienti con metastasi encefaliche da carcinoma renale sono poco responsivi ai frazionamenti standard di radioterapia palliativa e dovrebbero essere avviati a trattamenti chirurgici di elezione o a trattamenti radianti con radiazioni ionizzanti non convenzionali (ad esempio, adroterapia). I risultati di questi lavori hanno spinto i radioterapisti ad investigare la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica frazionata come nuove modalità tecniche di trattamento radiante. Il ruolo svolto da queste evolute tecniche di radioterapia nel controllo dei pazienti con metastasi encefaliche da carcinoma renale emerge ben evidente in alcuni lavori di letteratura recentemente pubblicati (14,15). Una revisione multi-istituzionale (14) condotta negli Stati Uniti su oltre 900 pazienti con lesioni metastatiche cerebrali trattate con la sola radiochirurgia o con radiochirurgia seguita da trattamento radiante panencefalico (con tecnica *Whole Brain Irradiation*) ha evidenziato che 62 pazienti presentavano malattia encefalica secondaria a carcinoma renale primitivo. Di questi, 34 erano stati trattati con sola radiochirurgia e 28 pazienti con radiochirurgia e irradiazione panencefalica. La sopravvivenza mediana dei 62 pazienti è stata di 9.6 mesi con una sopravvivenza globale ad un anno del 40% (95% CI: 28-52%). Non si è osservata una differenza in sopravvivenza tra i pazienti trattati con radiochirurgia o radiochirurgia più radioterapia panencefalica. I risultati di sopravvivenza ottenuti nei pazienti con metastasi da carcinoma renale erano sovrapponibili a quelli ottenuti in pazienti con secondarismi da carcinoma mammario (50 pazienti) o da carcinoma polmonare (283 pazienti). Questo studio evidenzia la responsività alla radioterapia dei pazienti con metastasi encefaliche; la risposta clinica può essere ottenuta con la sola irradiazione delle singole lesioni o con l'associazione sequenziale di radioterapia stereotassica e radioterapia

panencefalica. Questi risultati confermano i dati pubblicati nel 2000 da Goyal et al. (15); gli autori hanno trattato 29 pazienti affetti da lesioni metastatiche da carcinoma renale per valutarne l'effettiva radioresistenza al trattamento. La radioterapia delle lesioni è consistita in una seduta di 18 Gy normalizzata all'isodose 60% e somministrata mediante tecnica di radiochirurgia con *gamma-knife*. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo è stata di 7 mesi con una probabilità di sopravvivenza del 36% di essere vivi ad 1 anno e del 15% a 2 anni. Ben 28 lesioni metastatiche delle 48 trattate nei 29 pazienti sono rimaste dimensionalmente invariate nel *follow-up*. L'aggiunta dell'irradiazione panencefalica non ha modificato la prognosi dei pazienti avviati a sola radiochirurgia. Secondo gli autori, la radiochirurgia può essere considerata come un'opzione alternativa all'intervento chirurgico di escissione di lesioni encefaliche da carcinoma renale primitivo; la radiochirurgia potrebbe essere utile in specifico nei pazienti con fattori prognostici più favorevoli, in particolare quelli in discrete condizioni generali cliniche, con un buono stato mentale e relazionale, con un'attesa di vita superiore ai 3-5 mesi e con un quadro strumentale che presenta un limitato numero di lesioni encefaliche (15).

La radioterapia delle metastasi ossee

Circa il 30-40% dei pazienti affetti da carcinoma renale presenta metastasi ossee nel corso della malattia. In genere, l'impiego della radioterapia è stato riservato ai pazienti con metastasi ossee evolutive con dolore o con effetto compressivo sul midollo spinale. All'università statunitense *Thomas Jefferson*, Di Biase et al. (6) hanno trattato 89 pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma renale con un frazionamento radiante variabile (8 Gy in 1 frazione, 20 Gy in 5 frazioni, 30 Gy in 10 frazioni, 36 Gy in 9 frazioni, 50 Gy in 25 frazioni). Le risposte sintomatiche più importanti sono state osservate nei pazienti con discrete condizioni generali e dopo la somministrazione di dosi radianti biologicamente equivalenti a 50 Gy (ad esempio, 36 Gy in 9 frazioni). In totale, la risposta sintomatologica dopo radioterapia è stata completa nel 55% dei casi e parziale nel 44%. In 9 pazienti trattati per compressione spinale, una risposta sintomatologica è stata osservata nel 56% dei casi (risposta completa nel 22%). Gli autori suggeriscono l'impiego di dosi totali biologicamente più elevate per ottenere un maggior controllo delle lesioni metastatiche ossee. Lee et al. (16) riportano i risultati ottenuti

in 25 pazienti con malattia metastatica ossea: dopo la somministrazione di una dose di 30 Gy in 10 frazioni, 19 pazienti (83%) hanno manifestato una buona risposta sintomatica con riduzione del dolore e/o riduzione dell'uso degli analgesici nel tempo seguente il trattamento. La durata mediana della risposta al dolore è stata di 3 mesi (*range* 1-15 mesi). Questa esperienza ha evidenziato una risposta buona alla radioterapia dopo l'impiego di un frazionamento standard di radioterapia palliativa (30 Gy in 10 frazioni).

Risultati analoghi sono stati osservati da Huguenin et al. (17): una remissione algica del dolore osseo è stato ottenuto in 26 dei 40 pazienti con metastasi ossee da carcinoma primitivo renale. La durata della risposta è stata di 2.4 mesi dopo la somministrazione della dose di 20 Gy in 4 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni. Circa il 90% dei pazienti è rimasto per il resto della vita libero da complicanze neurologiche legate a quadri metastatici ossei. Sulla base di queste esperienze cliniche, la radioterapia, erogata anche con uno schema palliativo standard, può essere utile in clinica per il controllo delle metastasi ossee da carcinoma renale primitivo (18).

La radioterapia su altre sedi di metastatizzazione

Alcune esperienze hanno evidenziato la fattibilità d'impiego della radioterapia stereotassica con alte dosi singole frazionate in pazienti affetti da metastasi retroperitoneali (ad esempio, 7 Gy x 3 frazioni) o da metastasi epatiche (ad esempio, 10-15 Gy fino ad un totale di 30-45 Gy, in lesioni con dimensioni < 3 cm e dosi < 8 Gy per lesioni > 3 cm) (10). Il trattamento radiante di tali sedi metastatiche, seppure fattibile, è apparso però gravato dal rischio di severa tossicità correlata all'irradiazione del tessuto sano limitrofo spesso radiosensibile (fegato, intestino, rene residuo). In queste situazioni cliniche, il trattamento radiante dovrebbe pertanto essere considerata un'opzione terapeutica solo in casi selezionati.

Inoltre, in letteratura sono stati pubblicati i risultati dell'impiego della radioterapia per il controllo di lesioni metastatiche a carico del distretto cervico-cefalico (19): le sedi metastatiche includevano la base linguale, il parenchima delle ghiandole parotidi, la ghiandola tiroidea, le stazioni linfonodali e la cute della fronte. Le dosi erogate sono state variabili (da 33 Gy in 20 frazioni a 37.5 Gy in 30 frazioni) secondo la sede ed il razionale d'impiego (adiuvante o esclusivo). Huang et al. (19) consigliano dosi di radioterapia superiori ai 45 Gy per il controllo delle lesioni metastatiche da carcinoma renale evolute

nel distretto cervico-cefalico. Inoltre, l'impiego di radioterapia con finalità palliativa viene segnalata in letteratura per il controllo di malattia di lesioni metastatiche a carico della coroide, che hanno causato perdita della visione per interessamento dell'area maculare (20): queste lesioni coroidali spesso si manifestano nel contesto di un quadro clinico di metastatizzazione sistemica da carcinoma renale in pazienti con rapido decorso di malattia. Per il trattamento di lesioni metastatizzate in critiche, sedi anatomiche del distretto cervico-cefaliche la tecnica radiante e la dose erogata dovrebbero essere personalizzate per singolo caso clinico; la radioterapia dovrebbe essere integrata in un approccio multidisciplinare e riservata ai quadri clinici molto sintomatici o rapidamente evolutivi. Infine, appare interessante in letteratura la pubblicazione relativa all'impiego di una radioterapia ipofrazionata (3.75 Gy x 13 frazioni per un totale di 48.75 Gy) per il controllo di un nodulo metastatico insorto nel tessuto sottocutaneo della faccia in un paziente con carcinoma primitivo renale (21). Il paziente è stato trattato sequenzialmente con radioterapia e Sorafenib, inibitore della tirosin-chinasi: dopo 4 mesi, è stata evidente una risposta completa che è rimasta duratura nel tempo. Gli autori concludono che l'associazione tra radioterapia a dosi elevate (biologicamente equivalenti a 60 Gy) e Sorafenib potrebbe essere sinergica creando le condizioni terapeutiche per un più efficace controllo della malattia metastatica da carcinoma renale.

Conclusioni

Il carcinoma renale è un tumore solido dimostratosi in clinica radioresistente alle dosi singole (2 Gy) convenzionalmente utilizzate in radioterapia. Anche gli studi radiobiologici hanno confermato la scarsa radiosensibilità intrinseca di linee cellulari di carcinoma renale, quando irradiate in vitro con la dose di 2 Gy. Queste evidenze cliniche e sperimentali hanno sconsigliato in clinica la scelta della radioterapia a dosi convenzionalmente frazionate come opzione terapeutica da adottare per il controllo sintomatico di lesioni metastatiche nei pazienti con carcinoma renale primitivo. Esperienze cliniche più recenti, che hanno impiegato frazionamenti di radioterapia con dosi singole più elevate (> 3 Gy), dosi totali più alte (> 30 Gy) ed utilizzato tecniche più evolute (radiochirurgia o radioterapia stereotassica frazionata) hanno dimostrato che può esistere, per il carcinoma renale, una stretta correlazione tra dose radiante e risposta tumorale: la risposta ottenuta con dosi più elevate di radioterapia è stata, in

diverse esperienze, comparabile a quella osservata nei pazienti con secondarismi da altri tumori primitivi. Pertanto, sulla base di recenti acquisizioni scientifiche, il carcinoma renale potrebbe essere considerato “*un tumore sensibile a dosi intensificate di radioterapia*”. Se il controllo clinico dei sintomi evolutivi può essere immediato dopo radioterapia, la risposta dimensionale della metastasi da carcinoma renale all’effetto delle radiazioni ionizzanti può essere invece più tardiva (oltre 4-8 settimane dal termine del trattamento).

E’ stato segnalato che l’azione palliativa della radioterapia osservata in clinica può non accompagnarsi a variazioni volumetriche della lesione irradiata: questo riscontro di stabilità strumentale di malattia non dovrebbe essere interpretato come un indicatore di radioresistenza.

In conclusione, la radioterapia può giocare un ruolo palliativo nei pazienti metastatici da carcinoma renale se viene pianificata con frazionamenti intensificati, tecniche più evolute ed impiegata con selettività di scelta; i pazienti con discrete condizioni generali e affetti da oligometastasi appaiono beneficiare maggiormente dal trattamento radiante, che può offrire loro un controllo sintomatico duraturo e potenzialmente, favorirne una più lunga sopravvivenza libera da progressione.

BIBLIOGRAFIA

1. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm S. Post-operative radiotherapy in stages II and III renal cell adenocarcinoma: a randomized trial by Copenhagen Renal Cell Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:665-71
2. Fertil B, Malaise E. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1699-07
3. Deschavanne P, Fertil B. A review of human radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:251-66
4. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation Therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:2007-09

5. Wei K, Wandl E, Karcher KH. X-ray induced double-strand breakage and rejoining in a radiosensitive human renal carcinoma cell line estimated by CHEF electrophoresis. *Strahl Onkol* 1993; 169:740-45
6. Di Biase SJ, Valicenti RK, Schults D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for locally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on biological model. *J Urol* 1997; 158:746-49
7. Wilson D, Hiller L, Gray L, Grainger M, Stirling A, James N. The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Oncol* 2003; 15:400-07
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: *Kidney Cancer*, V.1. 2008 www.nccn.org
9. Thyaviahally YB, Mahantshetty U, Chamaraianagar RS, Raibhattanavar SC, Tongaonkar HB, Di Biase SJ, Valicenti RK, Schults D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Management of renal carcinoma with solitary metastasis. *World J Surg Oncol* 2005; 3:48-56
10. Wersall PL, Biorngren H, Lax I, Kalkner KM, Linder C, Lundell G, Nilsson B, Nilsson S, Naslund I, Pisa P, Svedman C. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radioth Oncol* 2005; 77:88-95
11. Maor MH, Frias AE, Oswald MJ. Palliative Radiotherapy for brain metastases in renal carcinoma. *Cancer* 1988; 62:1912-17
12. Decker DA, Decker VL, Herskovic A. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984; 2:169-73
13. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1993; 62:1912-17
14. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi S, Chappel R, Buatti JM, Regine WF, Weltman E, KingVJ, Breneman JC, Sperduto PW, Mehta MP. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):519-26
15. Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain

- metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1007-12
16. Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, O'Brien M, Danjoux C, Hayter C, Warde P, Gospodarowicz MK. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 104:1894-900
 17. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lutolf UM. Radiotherapy for metastatic carcinoma of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:401-05
 18. Wu J, Wung R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:594-605
 19. Huang HC, Chang KP, Chen TM, Wu KF, Ueng SH. Renal cell carcinoma metastases in Head and Neck. *Chang Gung Med J* 2006; 29:59-65
 20. Srinivasan S, Gray DG. Choroidal Metastasis from Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349:23
 21. Gay H, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan WD. Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. *Dermatology Online Journal* 2007; 4:6-12

7.3 Ormonoterapia e chemioterapia

L'ormonoterapia e la chemioterapia hanno rappresentato per molti anni l'unico tipo di approccio terapeutico alla malattia metastatica. Queste modalità terapeutiche, in particolar modo la chemioterapia, sono state utilizzate successivamente anche in combinazione con le citochine, spesso sulla base degli effetti sinergici evidenziati nei modelli preclinici *in vitro*. Al di là di risposte aneddotiche, purtroppo, questi trattamenti hanno presto dimostrato vistosi limiti anche nella loro attività palliativa e ciò spiega perché il ruolo di questi trattamenti sia stato progressivamente ridimensionato in seguito all'introduzione nella pratica clinica delle terapie immunologiche e, più recentemente, delle terapie biologiche bersaglio-mirate.

Terapia ormonale

Dal 1950 in poi, a partire da ricerche di laboratorio e sull'animale da esperimento, si è sviluppato un filone di studio legato all'ormonodipendenza delle cellule di carcinoma renale, che in clinica, ha portato alle prime pionieristiche esperienze con i progestinici (1). Il razionale all'impiego delle manipolazioni ormonali è stato inizialmente fornito dagli esperimenti condotti nei criceti, attraverso i quali è stato possibile documentare la possibilità di indurre carcinomi renali, dopo esposizione agli estrogeni (2). In questi animali da esperimento, è stata inoltre dimostrata la possibilità di inibire la crescita tumorale mediante l'impiego dei progestinici o di manipolazioni chirurgiche come la surrenalectomia e l'orchiectomia (3,4). Tale razionale è stato ulteriormente rafforzato da osservazioni cliniche ed epidemiologiche, che hanno fatto ipotizzare che gli ormoni possano influire sullo sviluppo e la crescita del carcinoma renale anche nell'uomo. L'evidenza epidemiologica, infatti, registra una netta predominanza nel sesso maschile, con un rapporto uomo/donna di circa 2:1, con una prognosi maggiormente infausta nel sesso maschile e nelle donne, un'incidenza della neoplasia prettamente in età post-menopausale (3).

La successiva identificazione nelle cellule renali normali e nelle cellule carcinomatose di recettori per estrogeni, progesterone e testosterone ha fornito un ulteriore razionale per l'impiego dell'ormonoterapia, anche nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (5).

La pubblicazione dei primi successi terapeutici, ottenuti con progestinici od androgeni, in pazienti affetti da malattia metastatica, risale al 1971. In quella casistica, raccolta in 10 differenti centri, nei 272 pazienti trattati, era stato registrato un tasso di risposte obiettive alla terapia pari al 15% (1). L'iniziale entusiasmo della comunità scientifica fu successivamente smorzato da tutta una serie di pubblicazioni che attestarono tassi di risposta più modesti, oscillanti tra il 5 e 9%; in aggiunta, le risposte documentate si dimostrarono essere solo parziali, di breve durata e limitate esclusivamente alle metastasi polmonari (6,7).

La revisione dei dati di letteratura pubblicata da Harris nel 1983, improntata ad una più rigida analisi di criteri oggettivi di risposta e riportata nella Tabella 1, dimostra come delle manipolazioni ormonali, nel loro complesso, possa beneficiare meno del 5% dei pazienti (8).

Attualmente, queste modalità di trattamento hanno solo un valore storico e possono ancora trovare indicazione, a scopo meramente palliativo, nell'ambito delle *Best Supportive Cares*. L'agente ormonale maggiormente utilizzato a questo scopo è il Medrossiprogesterone acetato che, talvolta, può essere utile per gli effetti oressizzanti, anticachettici e antalgici e per lo stimolo sulla mielopoiesi (9). Anche i corticosteroidi possono avere analoghi effetti palliativi ed essere utili per controllare ulteriori sintomi sistemici della malattia avanzata come l'ipercalcemia e la febbre (10). La Tabella 1 non riporta i risultati terapeutici ottenuti con il Toremifene (11) e con la Flutamide (12), che vengono qui citati per completezza, ma che si posizionano nel *range* di risposte ottenute con i progestinici, gli androgeni ed il Tamoxifene.

Tabella 1 Risultati ottenuti con la terapia ormonale nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (modificato da Harris et al., 1983)

<i>Farmaci</i>	<i>N° pazienti</i>	<i>N° risposte obiettive</i>	<i>Risposte (%)</i>
<i>Progestinici</i>			
Medrossiprogesterone acetato	263	30	11.4
Altri	47	3	6.3
<i>Androgeni</i>			
Testosterone propionato	61	8	13.1
Altri	54	1	1.8
<i>Antiestrogeni</i>			
Tamoxifene	118	7	5.8
Altri	44	3	6.7
Tutti i farmaci	587	52	8.9

Chemioterapia

Il carcinoma renale è considerato tradizionalmente una neoplasia chemio-resistente. La chemio-resistenza di questa neoplasia è legata principalmente all'espressione della glicoproteina P (Pgp-170), capace di espellere dal citoplasma cellulare molti farmaci citotossici quali antracicline, taxani, ed altri (13). Questa glicoproteina di membrana risulta tipicamente presente nel nefrone a livello delle cellule renali normali del tubulo prossimale, da cui sembrano originare in particolare gli istotipi tumorali a cellule chiare e papillare ed è codificata da un gene comunemente denominato MDR-1 (*human MultiDrug Resistant gene-1*). La resistenza del carcinoma renale si estende anche ad altri chemioterapici, quali ciclofosfamide, complessi di coordinazione del platino, antifolici, che non sono substrato della Pgp-170 ed è pertanto stato ipotizzato che altri meccanismi molecolari possano essere coinvolti.

In specifici modelli tumorali in vitro, sono stati evidenziati meccanismi di resistenza legati all'inibizione dell'apoptosi, attraverso desensibilizzazione del ligando induttore di apoptosi correlato al fattore di necrosi tumorale, TRAIL, attivazione dell'Akt/protein chinasi B, una serina-treonina chinasi che fosforila varie molecole

coinvolte nella trasduzione del segnale (14), od attivazione deficitaria del recettore CD95 (APO-1/Fas) (15). Ulteriori meccanismi di resistenza in vitro sono rappresentati dalla super espressione di enzimi detossificanti i farmaci antitumorali, ad esempio glutatione-S-transferasi nei confronti del cisplatino (16) o dalla diminuzione dei livelli di espressione di enzimi bersaglio di farmaci antitumorali, quale la topoisomerasi II α per l'etoposide (17). La rilevanza delle osservazioni effettuate nei modelli sperimentali necessita di conferme cliniche. Allo scopo di superare la chemio-resistenza da superespressione di Pgp-170, sulla base anche di studi preclinici su linee cellulari di carcinoma renale umano e murino, sono stati utilizzati in pazienti sottoposti a chemioterapia agenti revertanti, come Tamoxifene (ad alti dosaggi), Ciclosporina, Dexverapamil oppure Desametasone (18). Al di là di risultati sporadici, una revisione sistematica della letteratura condotta da Chapman e Goldstein ha documentato come in realtà i risultati ottenuti a livello clinico con l'associazione di diversi farmaci citotossici con i farmaci revertanti sopramenzionati siano stati complessivamente alquanto deludenti (19). Questo tipo di combinazioni non trova pertanto alcuna indicazione clinica, anche per la possibilità di effetti collaterali non trascurabili.

Diversi farmaci chemioterapici sono stati testati in monoterapia, con risultati modesti e poco riproducibili. Alla fine degli anni '90, in letteratura erano segnalati i risultati di studi pilota più o meno ampi e di solito monocentrici, che documentavano in alcuni casi risposte obiettive in pazienti trattati con una miscellanea di agenti citotossici oramai abbandonati come Clorambucile, Lomustina, Mitomicina C, Idrossiurea e Vincristina (20).

Nel 1995, una revisione rigorosa dei dati della letteratura, effettuata da Yagoda et al. rivelò un tasso di risposta globale del 6% su 4.093 pazienti con carcinoma renale metastatico, con solo un lieve miglioramento (tasso di risposta del 14,6%) nel sottogruppo di pazienti trattati con fluoropirimidine (Fluorodesossipuridina o 5-Fluorouracile, rispettivamente FUDR e 5-FU) (21). La modesta attività della chemioterapia nel carcinoma renale è stata più recentemente confermata nel 2000 da Ruiz et al. (22), che hanno rivisitato tutti gli studi di fase II e III condotti tra il 1993 ed il 1998, su più di 2.300 pazienti. Dalle conclusioni di questa revisione sistematica, che sono riassunte nella Tabella 2, si evince come i risultati ottenuti con i farmaci chemioterapici in monoterapia o nell'ambito di combinazioni polichemioterapiche possono essere giudicati complessivamente

deludenti ed ottenuti a scapito di una tossicità non trascurabile. Per altro, le Fluoropirimidine, unitamente a Vinblastina, si sono confermate anche in questa revisione i farmaci più attivi.

Tabella 2 Miscellanea di chemioterapici attivi in monoterapia, risultati riportati in letteratura

<i>Farmaci</i>	<i>Risposte (%) Range</i>
Lomustina	0-4
Ciclofosfamide	0-6
Vincristina	0-3
MitomicinaC	3-7
Bleomicina	0-8
Vinorelbina	0-6
Vinblastina	10-15
Gemcitabina	10-15
FUDR	9-15
5-FU	11-14
Capecitabina	8-13

Oltre che in monoterapia, le Fluoropirimidine sono state valutate in combinazione con le citochine o nel contesto di strategie più complesse di somministrazione, come per esempio la somministrazione cronomodulata per via infusiva. Tra le esperienze che hanno valutato il 5-FU in combinazione con l'immunoterapia, sicuramente vanno ricordati gli studi di Atzpodien, con l'impiego di 5-FU insieme a IL-2 e $INF\alpha$ (acronimo FUNIL) (23). I risultati pubblicati in prima battuta, riportando tassi di risposta fino al 48%, non sono stati però confermati da studi successivi ed il ruolo di tale tipo di combinazione rimane tuttora controverso. La combinazione delle due citochine con la chemioterapia, infatti, comporta un notevole aumento delle tossicità e non appare chiaro quale sia il reale contributo di ogni singolo farmaco alla combinazione (24).

Si è rivelato interessante anche l'approccio sviluppato da Hrushesky, basato sul ritmo circadiano di attività degli enzimi microsomiali epatici, coinvolti nell'attivazione e la metabolizzazione delle fluoropirimidine (25). Gli studi iniziali di Hrusheski con l'infusione

cronomodulata della FUDR hanno riportato inizialmente risultati interessanti di attività, nell'ordine del 20% di risposte obiettive. Tuttavia, successivi risultati dello stesso gruppo ottenuti in una casistica più ampia hanno ridimensionato al 9% la percentuale delle risposte ottenute con l'infusione cronomodulata di questa fluoropirimidina (26). A fronte di un tasso di risposte obiettive, per lo più parziali e di breve durata, comparabile a quello ottenuto con le altre fluoropirimidine, la maggiore tossicità, soprattutto a livello epatico e gastro-intestinale, unitamente ai costi ed alla complessità della procedura, hanno di fatto limitato nel tempo lo sviluppo e le potenzialità di questo approccio terapeutico (27).

Più recenti, ma anche più limitate, sono le esperienze con la Capecitabina, un analogo orale del 5-FU la cui somministrazione, di solito per periodi di 14 giorni, mima dal punto di vista farmacocinetico gli effetti di un'infusione continua con 5-FU, ma con minori effetti collaterali (28). In uno studio pilota di fase II su 30 pazienti la Capecitabina, somministrata in monoterapia, ha dimostrato un'interessante attività terapeutica (7% di risposte complete e 27% di risposte parziali con una durata media di 9 e 8 mesi rispettivamente) (29). Tuttavia, questi risultati sono troppo limitati e devono essere validati su casistiche più ampie di pazienti ed attraverso ulteriori studi prima di poter suggerire un uso routinario di questo farmaco nella pratica clinica.

Carattere preliminare rivestono anche le esperienze ottenute in questa neoplasia con un altro antimetabolita di nuova generazione, la Gemcitabina (2', 2' difluorodeossicitidina), un analogo nucleosidico pirimidinico che ha dimostrato un ampio spettro di attività in diverse neoplasie. La sua attività in monoterapia in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, refrattario alla terapia con citochine è stata esplorata utilizzando una *schedule* settimanale, in studi di fase II, che hanno riportato tassi di risposta in circa il 10% dei pazienti (30). Altri studi di fase II hanno dimostrato il 15% di attività usando Gemcitabina in combinazione con fluoropirimidine (31,32).

Analoghi tassi di risposta a quelli ottenuti con le fluoropirimidine sono stati osservati anche con Vinblastina, che per numerosi anni è stata oggetto di studi che ne prevedevano l'uso in monoterapia oppure in combinazione con Interferone e che ancora oggi, rappresenta in qualche modo il farmaco di riferimento utilizzato in questa neoplasia. Complessivamente l'utilizzo di questo farmaco ha riportato tassi di risposta obiettiva intorno al 10-15% (a seconda della dose e della

schedula di somministrazione utilizzate). Per altro anche nel caso della Vinblastina sono state descritte per lo più risposte parziali e di breve durata, a fronte di tossicità non trascurabili (33). Controversi sono anche risultati gli studi che hanno utilizzato questo farmaco in combinazione con l'Interferone. In una prima pubblicazione europea randomizzata multicentrica di fase III del 1992, questo alcaloide della vinca, usato da solo o in associazione ad Interferone, ha dimostrato un tasso di risposta dell'11% in monoterapia e del 24% nei pazienti trattati anche con Interferone (34). In questa esperienza, la combinazione Interferone-Vinblastina non aveva tuttavia dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla Vinblastina da sola. Una successiva sperimentazione randomizzata pubblicata nel 1999 dall'Università di Helsinki, oltre a confermare il dato a favore della combinazione in termini di risposte obiettive, aveva evidenziato, per la combinazione Interferone-Vinblastina, un moderato ma significativo aumento della sopravvivenza globale (35). In quest'ultima esperienza, però, la Vinblastina in monoterapia aveva dimostrato un'attività deludente, pari solo al 2.5%. Questo dato numerico, così sconcertante, ha fatto ritenere che il contributo di tale farmaco all'associazione fosse praticamente nullo ed i risultati in risposte obiettive e sopravvivenza fossero da attribuire alla sola immunoterapia con interferone.

Risultati pressoché nulli sono stati ottenuti inoltre con la Vinorelbina, un analogo semisintetico della Vinblastina che, invece, è risultato attivo in numerosi altri tumori solidi (36).

Merita speciale menzione una particolare varietà istologica del carcinoma renale, comunemente denominata a cellule sarcomatoidi, che è stata sporadicamente trattata, con risposte anche complete segnalate in letteratura, con gli schemi chemioterapici includenti Adriamicina e Ifosfamida che sono usualmente utilizzati nella terapia dei sarcomi delle parti molli (37).

A fronte di queste segnalazioni, i risultati scientificamente più attendibili sono quelli di uno studio di fase II prospettico e multicentrico, coordinato da Escudier, dell'Istituto Gustave Roussy che purtroppo non documentano alcuna risposta obiettiva ed una sopravvivenza globale limitata a meno di 4 mesi (38).

Specifico accenno meritano anche i carcinomi renali che derivano dai dotti collettori (cosiddetto Tumore di Bellini). Questa rara variante istologica è caratterizzata da un'elevata aggressività biologica ed una storia naturale più simile a quella dei tumori uroteliali della pelvi

renale (39). In letteratura, risultati sporadici sono stati ottenuti con i regimi a base di Cisplatino (in particolare, il regime con Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino, acronimo M-VAC; e più di recente, la combinazione Gemcitabina e Cisplatino, acronimo GC) che sono utilizzati abitualmente nel trattamento dei carcinomi uroteliali e che, pertanto, costituiscono l'opzione terapeutica di prima scelta (40).

Conclusioni

Le più importanti pubblicazioni che si sono occupate con metodo di rivedere la letteratura inerente la terapia del carcinoma renale concordano nell'attribuire un ruolo purtroppo limitato alle terapie con agenti ormonali o citotossici (41-45).

Le manipolazioni ormonali hanno oramai un valore storico e scarsa validità terapeutica. Il Medrossiprogesterone acetato può dare un beneficio sintomatologico e rientrare nelle terapie di supporto in pazienti non eleggibili per ulteriori trattamenti, in assenza di controindicazioni specifiche e comorbilità particolari.

Per quello che riguarda i farmaci chemioterapici, attualmente, non esiste un regime standard di chemioterapia per il carcinoma renale metastatico. I regimi citotossici tradizionali falliscono nel tentativo di impattare significativamente con la storia naturale di questa malattia, anche se talvolta possono essere utilizzati a scopo palliativo, in seconda battuta, soprattutto nei pazienti *poor risk*, che comunque sono poco responsivi sia alle terapie immunologiche sia a quelle bersaglio-mirate. I farmaci chemioterapici meritano comunque di essere oggetto di sperimentazioni cliniche, anche nelle diverse situazioni prognostiche, ad esempio in combinazione alle nuove terapie biologiche. La chemioterapia, infine, pur con risultati aleatori, rimane il trattamento palliativo di scelta nei pazienti con carcinoma di tipo sarcomatoide ed in quelli con carcinoma di Bellini.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloom HJ. Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metastatic renal cancer. *Br J Cancer* 1971; 25:250-265
2. Kirkman H. Estrogen-induced tumors of the kidney. IV. Incidence in female Syrian hamsters. *Natl Cancer Inst Monogr* 1959; 1:59-91

3. Bono AV. Steroid hormones and hormonal treatment in renal cell carcinoma. In deKernion J, Pavone-Macaluso M, editors. *Tumours of the kidney*. Baltimore: Williams & Wilkins 1986:205-227
4. Bloom HJ, Roe FJ, Matchley BC. Sex hormones and renal neoplasia. Inhibition of tumor of hamster kidney by an estrogen antagonist, an agent of possible therapeutic value in man. *Cancer* 1967; 20:2118-2124
5. Concolino G, Di Silverio F, Marocchi A, Bracci U. Renal cancer steroid receptors: biochemical basis for endocrine therapy. *Eur Urol* 1979; 5:90-93
6. Bloom HJ, Wallace DM. Hormones and the kidney. Possible therapeutic role of testosterone in a patient with regression of metastases from renal adenocarcinoma. *Br Med J* 1964; 22(2): 476-480
7. Ronchi E, Pizzocaro G, Miodini P, Piva L, Salvioni R, Di Fronzo G. Steroid hormone receptors in normal and malignant human renal tissue: relationship with progestin therapy. *J Steroid Biochem* 1984; 21:329-335
8. Harris DT. Hormonal therapy and chemotherapy of renal-cell carcinoma. *Semin Oncol* 1983; 10:422-430
9. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988; 15:195-209
10. Bracci U, Di Silverio F, Concolino G. Hormonal therapy of renal cell carcinoma (RCC). *Prog Clin Biol Res* 1982; 100:623-40
11. Ahmed T, Benedetto P, Yagoda A, Watson RC, Scher HI, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF, Pertschuk L. Estrogen, progesterone, and androgen-binding sites in renal cell carcinoma. Observations obtained in Phase II trial of flutamide. *Cancer* 1984; 54:477-481
12. Gershanovich MM, Moiseyenko VM, Vorobjev AV, K  pyl   H, Ellm  n J, Anttila M. High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 39:547-551
13. Oudard S, Thiounn N, Batel Copel L, Chauvenet L, Pujade Lorraine E, Bernadou A. Resistance to chemotherapy in cancers of the kidney and therapeutic perspectives. *J Urol* 1995; 101:122-124
14. Asakuma J, Sumitomo M, Asano T, Asano T, Hayakawa M. Selective Akt inactivation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitization of renal cancer cells by low concentrations of paclitaxel. *Cancer Res* 2003; 63(6):1365-70

15. Ramp U, Dejosez M, Mahotka C, Czarnotta B, Kalinski T, Wenzel M, Lorenz I, Müller M, Krammer P, Gabbert HE, Gerharz CD. Deficient activation of CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis: a potential factor of multidrug resistance in human renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 82(11):1851-9
16. Wang W, Liu G, Zheng J. Human renal UOK130 tumor cells: a drug resistant cell line with highly selective over-expression of glutathione S-transferase-pi isozyme. *Eur J Pharmacol* 2007; 568(1-3):61-7
17. Scheltema JM, Romijn JC, van Steenbrugge GJ, Beck WT, Schröder FH, Mickisch GH. Decreased levels of topoisomerase II alpha in human renal cell carcinoma lines resistant to etoposide. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123(10):546-54
18. Goldstein LJ. Clinical reversal of drug resistance. *Curr Prob Cancer* 1995; 19:65-124
19. Chapman AE, Goldstein LJ. Multiple drug resistance: biologic basis and clinical significance in renal-cell carcinoma. *Semin Oncol* 1995; 22:17-28
20. Canobbio L, Miglietta L, Boccardo F. Medical treatment of advanced renal cell carcinoma: present options and future directions. *Cancer Treat Rev* 1996; 22:85-104
21. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22:42-60
22. Ruiz JA, Raftopoulos H, Petrylak DP. Chemotherapy for metastatic renal-cell carcinoma (RCC). In Bukoski RM, Novick AC, editors. *Renal cell carcinoma: molecular biology, immunology, and clinical management*. Totowa, NJ. Humana Press 2000; 283-300
23. Atzpodien J, Buer J, Sel S, Janssen J, Oevermann K. Chemoimmunotherapy in the systemic treatment of advanced renal carcinoma. *Urologe A* 1999; 38:474-478
24. Amato RJ. Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens. *Ann Oncol* 2005; 16:7-15
25. Hrushesky WJ, von Roemeling R, Lanning RM, Rabatin JT. Circadian-shaped infusions of floxuridine for progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8:1504-1513
26. Bjarnason GA, Hrushesky WJ, Diasio R. Flat versus circadian modified 14 days infusion of FUDR for advanced renal cell

- cancer (RCC): a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:718-233
27. Aveta P, Terrone C, Neira D, Cracco C, Rocca Rossetti S. Chemotherapy with FUDR in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Urol* 1997; 31:159-163
 28. Twelves C. Vision of the future: capecitabine. *Oncologist* 2001; 6(Suppl 4):35-9
 29. Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schrader A, Patzelt T, Kirchner H, Atzpodien J. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 83:583-587
 30. De Mulder PH, Weissbach L, Jakse G, Osieka R, Blatter J. Gemcitabine: a phase II study in patients with advanced renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37:491-495
 31. Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, Wade JL 3rd, Taber DA, Stadler WM. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2419-2426
 32. Waters JS, Moss C, Pyle L, James M, Hackett S, A'hern R, Gore M, Eisen T. Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 91:1763-1768
 33. George CM, Stadler WM. The role of systemic chemotherapy in the treatment of kidney cancer. *Cancer Treat Res* 2003; 116:173-182
 34. Fosså SD, Martinelli G, Otto U, Schneider G, Wander H, Oberling F, Bauer HW, Achtnicht U, Holdener EE. Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study. *Ann Oncol* 1992; 3:301-305
 35. Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2859-2867
 36. Canobbio L, Boccardo F, Guarneri D, Calabria C, Decensi A, Curotto A, Martorana G, Giuliani L. Phase II study of navelbine in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1991; 27:804-805
 37. Rashid MH, Welsh CT, Bissada NK, Chaudhary UB. Complete response to adriamycin and ifosfamide in a patient with

- sarcomatoid renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:107-108
38. Escudier B, Droz JP, Rolland F, Terrier-Lacombe MJ, Gravis G, Beuzeboc P, Chauvet B, Chevreau C, Eymard JC, Lesimple T, Merrouche Y, Oudard S, Priou F, Guillemare C, Gourgou S, Culine S; Genitourinary Group of the French Federation of Cancer Centers Doxorubicin and ifosfamide in patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: a phase II study of the Genitourinary Group of the French Federation of Cancer Centers. *J Urol* 2002; 168:959-961
 39. Singh I, Nabi G. Bellini duct carcinoma: review of diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* 2002; 34:91-95
 40. Milowsky MI, Rosmarin A, Tickoo SK, Papanicolaou N, Nanus DM. Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Cancer* 2002; 94:111-116
 41. Boccardo F, Guglielmini P, Tacchini L. Medical treatment of advanced renal cell carcinoma: present options and future directions. *Eur Urol suppl* 2006; 5:619-626
 42. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19:1541-1543
 43. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2477-2490
 44. De Mulder PH, van Herpen CM, Mulders PA. Current treatment of renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15:319-328
 45. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51:1502-1510

7.4 Immunoterapia

Una gran mole di evidenza, sia pre-clinica sia clinica, suggerisce come il sistema immunitario, in condizioni fisiologiche, giochi un ruolo chiave nel proteggere l'organismo dallo sviluppo di una neoplasia renale e come possa portare alla spontanea regressione di una lesione neoplastica già sviluppatasi (1). E' noto come pazienti in terapia immunosoppressiva successivamente ad un trapianto d'organo presentino un'incidenza di carcinomi renali (*renal cell carcinoma*, RCC) superiore a quella della popolazione generale (2) e come le neoplasie renali presentino tipicamente un abbondante infiltrato linfocitario (3). Usando la RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) semiquantitativa con *primers* disegnati per amplificare il cDNA codificante porzioni della catena V β del *T-cell receptor* (TCR), è stato possibile identificare, all'interno di RCC, popolazioni di linfociti T esprimenti il TCR α/β . Ciò rappresenterebbe l'espansione clonale *in situ* di linfociti T, specificamente reattivi nei confronti delle cellule tumorali renali, linfociti che, invece, non sono evidenziabili nel sangue periferico, nel parenchima renale sano e neppure, a livello dei linfonodi anatomicamente drenanti dal tumore; in maniera analoga, linfociti T esprimenti il TCR γ/δ e cellule NK/LAK sono stati descritti nei RCC (1). Pur in minor misura rispetto a quanto osservato nel melanoma, svariati epitopi antigenici associati al tumore sono stati identificati nei RCC (4-14).

In aggiunta a quanto sopra, i pazienti affetti da RCC, specialmente, ma non solo, se affetti da una malattia metastatica, presentano spesso severe disfunzioni immunologiche (15).

Al di là di tutti quei meccanismi, attivi o passivi, di immunosoppressione, comuni alla stragrande maggioranza delle neoplasie (16-18), altri sembrerebbero essere specifici del RCC (15). Schwaab et al. hanno dimostrato una difettosa presentazione antigenica nel RCC, in parte correlabile alla *down*-regolazione di molecole co-stimolatorie come quelle della famiglia B7, con conseguente ridotto reclutamento di linfociti T citotossici CD8⁺ (19). Altre ricerche hanno dimostrato come il RCC possa produrre mediatori solubili ad attività immunosoppressiva (20), in grado di inibire la risposta T-cellulare attraverso svariati meccanismi, quali l'induzione dell'apoptosi delle medesime cellule T (20), una ridotta produzione di IL-2 da parte dei linfociti T *helper* CD4⁺, l'inibizione dell'attività della chinasi Jak-3, implicata nella trasduzione del segnale

derivante dall'attivazione del recettore dell'IL-2 (21), una diminuita attivazione del fattore nucleare NFκB nei linfociti effettori della risposta immune, con conseguente aumentata suscettibilità degli stessi all'apoptosi (22), ed altri ancora. Nel loro complesso, tutti questi meccanismi contribuiscono ad avvantaggiare la sopravvivenza delle cellule tumorali sia in termini assoluti sia in relazione al sistema immune.

L'iperespressione della P-glicoproteina (pompa di membrana), codificata dal gene della *Multidrug Resistance* (MDR1), così come una diminuita espressione della topoisomerasi II (enzima nucleare che taglia e ripara il DNA), sono tra i principali meccanismi responsabili della tipica chemioresistenza del RCC (23), peraltro poco sensibili anche alla radioterapia.

Questo insieme di specifiche peculiarità (immunogenicità e scarsa utilità degli approcci terapeutici più tradizionali), hanno reso il RCC un campo privilegiato per l'applicazione di svariati approcci immunoterapici. In effetti, fino a pochissimi anni fa, l'immunoterapia ha rappresentato il trattamento di scelta, l'unico dotato di una qualche attività antitumorale, per questa malattia.

DEFINIZIONE DEI DIVERSI TIPI DI IMMUNOTERAPIA

Immunoterapia cellulare passiva

Immunoterapia cellulare passiva è un termine utilizzato allorché cellule immunitarie effettrici specifiche attivate sono direttamente infuse al paziente, e non sono indotte od espanse nell'organismo. E' il caso dell'infusione di linfociti autologhi, dopo espansione *in vitro* mediante esposizione all'IL-2. Queste cellule vengono definite *killer*, attivate dalle linfochine o cellule LAK, *Lymphokine-Activated Killer cells*. Una variante della terapia con cellule LAK è rappresentata dall'espansione e successiva reinfusione di una popolazione di linfociti che hanno infiltrato il tumore *in vivo* e pertanto possono avere acquisito una specificità tumorale; in questo caso, si parla di linfociti infiltranti il tumore cellule TIL (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*).

Immunoterapia passiva umorale

Con il termine di immunoterapia passiva umorale, si intende l'utilizzo di anticorpi diretti contro specifici antigeni del tumore. Una modifica di questo tipo di immunoterapia, fino ad oggi poco utilizzata nel campo del trattamento del RCC, è la coniugazione di anticorpi

monoclonali con tossine o con radioisotopi, in maniera che questi agenti citotossici possano essere liberati specificamente sulle cellule tumorali.

Immunoterapia specifica attiva

Si tratta di approcci specificatamente studiati per indurre un'immunità cellulare a scopo terapeutico in un ospite che non è riuscito a sviluppare una propria efficace risposta antitumorale. A questo fine, vengono utilizzate cellule tumorali intatte, antigeni tumorali ben caratterizzati od immunostimolanti generici. Cellule tumorali autologhe irradiate sono state utilizzate in passato in vari tumori, tra cui proprio il RCC. Attualmente, sono in corso di valutazione approcci basati sull'uso di cellule tumorali geneticamente modificate per produrre molecole immunostimolanti (citochine o molecole co-stimolatorie). I vaccini con specifici antigeni tumorali costituiscono poi uno degli approcci più promettenti nell'immunoterapia specifica attiva dei tumori.

Immunoterapia aspecifica

Si tratta della forma più comune di immunoterapia e prevede la somministrazione di citochine, quali gli interferoni e le interleuchine, aventi attività stimolatrici nei confronti delle cellule effettrici del sistema immunitario. Va tenuto comunque in considerazione come le citochine possano avere effetti immunologici, ma anche non immunologici; per esempio, l'Interferone- α (IFN- α) è in grado di aumentare l'espressione degli antigeni tumore-associati sulle cellule tumorali, così come l'attività delle cellule NK, ma è in grado anche di inibire la proliferazione delle cellule tumorali direttamente, attraverso meccanismi non immunologici, peraltro non ancora del tutto chiariti. E' quindi evidente come il termine "immunoterapia" sia estremamente generico, comprendendo un numero sorprendentemente elevato di approcci terapeutici, spesso alquanto eterogenei tra loro (Tabella 1).

Tabella 1 Differenti approcci immunoterapici nel RCC

Citochine

Interferoni

Interferone- α

Interferone- β

Interferone- γ

Interleuchine

Interleuchina-2 (IL-2)

Interleuchina-12 (IL-12)

Interleuchina-21 (IL-21)

Combinazioni di citochine

Combinazioni di diverse citochine (per es., IL-2 e IFN- α)

Combinazioni di citochine e terapie cellulari (per es., IL-2 e cellule LAK, ovvero IL-2 e cellule TIL)

Combinazioni di citochine ed altri immunomodulatori (per es., IL-2 ed istamina, IL-2 e cimetidina, ecc ...)

Vaccini

Vaccini basati su cellule tumorali

Vaccini basati su cellule tumorali geneticamente modificate

Vaccini basati su cellule dendritiche

Vaccini basati sulle *Heat Shock Proteins*

Vaccini basati su peptidi antigenici

Trapianto di progenitori emopoietici circolanti preceduto da regime di condizionamento non mielo-ablativo ("mini-trapianto" allogenico)

Questa eterogeneità rende di difficile valutazione l'attività terapeutica della manipolazione della risposta immune utilizzata nel RCC avanzato. Tale compito è reso ancora più complicato dal fatto che la maggior parte degli approcci immunoterapici, testati nel corso degli anni, sono stati valutati solo in piccoli studi, non randomizzati, di fase II. Ad oggi, per quanto riguarda il RCC, solo per l'immunoterapia passiva, ovvero per l'uso delle citochine, sono disponibili dati derivanti da studi clinici randomizzati di fase III: gli studi cioè dotati di un livello di evidenza di tipo I, dai quali si possono trarre adeguati gradi di raccomandazione.

INTERFERONI

Interferone- α

Successivamente ad un iniziale utilizzo di preparazioni parzialmente purificate di IFN- α o di IFN linfoblastoide, gli IFN ricombinanti $\alpha 2a$ e $\alpha 2b$ sono divenute le preparazioni standard utilizzate nel RCC. Entrambi gli IFN ricombinanti sono stati ampiamente studiati nei pazienti affetti da RCC avanzato, con dosi e schemi estremamente variabili da studio a studio (dai 3 ai 50 MU). L'attività antitumorale dell'IFN non si è mai dimostrata correlata alla dose; complessivamente, la percentuale di risposte obiettive riportata in letteratura varia fino al 30%, con una mediana pari al 14.5%, una netta preponderanza di risposte parziali e solo il 2% di risposte complete (24).

La dose di IFN è stata empiricamente divisa in 3 categorie: bassa (< 5 MU), intermedia (tra 5 e 20 MU) ed alta (> 20 MU) (25).

Due analisi retrospettive hanno comparato le diverse dosi di IFN utilizzate secondo questi criteri, evidenziando entrambe tassi più elevati di risposte obiettive per le dosi intermedie (26,27). Dal momento che uno dei due studi (27) ha dimostrato come le dosi più attive siano comprese tra 5 e 10 MU e considerando come la tossicità dell'IFN sia chiaramente dose-dipendente, la dose di 9 MU è stata quella più comunemente utilizzata.

Sette studi randomizzati hanno valutato il potenziale dell'IFN nell'incrementare la sopravvivenza di pazienti affetti da RCC avanzato; in due di questi, l'IFN è stato confrontato con il medrossiprogesterone acetato (MAP) (28,29), mentre in altri due una combinazione di IFN e Vinblastina è stata messa a confronto o con la sola Vinblastina (30) o con il MAP (31). Di questi quattro studi, i

primi due, quello che metteva a confronto l'IFN con il MAP e l'IFN con una combinazione contenente Vinblastina, non hanno mostrato alcun beneficio, mentre gli altri due, quello che metteva a confronto l'associazione di IFN e Vinblastina con la sola Vinblastina e quello di confronto, testa a testa, con il MAP, hanno evidenziato un esiguo vantaggio, statisticamente significativo, a favore dell'IFN.

Più recentemente, l'IFN ha rappresentato il braccio di controllo, sia nello studio registrativo del Sunitinib in prima linea (32), che in quello del Temsirolimus (33), dove veniva messo a confronto con il farmaco sperimentale e con una combinazione dei due (in pazienti a prognosi particolarmente severa), che nello studio 'AVOREN' (34), in cui il braccio sperimentale era rappresentato dall'associazione di IFN e Bevacizumab.

Alcune importanti osservazioni e critiche vanno tuttavia mosse ad alcuni di questi studi, i cui risultati dovrebbero essere rivalutati conseguentemente. I quattro studi più datati (28-31) sono pesantemente viziati dall'esiguità del campione dei pazienti studiati, appena accettabile solo per lo studio di Ritchie (29). Inoltre, all'epoca della loro esecuzione, l'utilizzo della nefrectomia palliativa, anche in presenza di una malattia metastatica, era assai meno comune rispetto ad oggi, con un conseguente impatto negativo sui dati assoluti di sopravvivenza ottenuti. Oggi sappiamo, infatti, come la nefrectomia sia in grado, di per sé, di aumentare la sopravvivenza di questi pazienti.

Nello studio registrativo del Temsirolimus, la dose di IFN utilizzata nel braccio di controllo è più che criticabile, anche alla luce di quanto sopra riportato e non può che aver sbilanciato l'esito dello studio a favore di uno dei due bracci sperimentali.

Per quanto riguarda lo studio 'AVOREN', ad oggi non sono ancora disponibili i dati di sopravvivenza globale (*end-point* primario dello studio), cosicché il vantaggio ottenuto riguarda solo la sopravvivenza libera da progressione (PFS), *end-point* secondario (si noti, come nello studio registrativo del Sunitinib, invece, la PFS fosse l'*end-point* primario). Proprio per i motivi sopra riportati, la sopravvivenza globale media ottenuta nello studio 'AVOREN' dall'IFN (19.8 mesi; la sopravvivenza media del braccio sperimentale non è stata invece, ancora raggiunta) deve rappresentare la pietra di paragone per tutte le nuove terapie, allorché si prenda in considerazione l'effetto dei diversi trattamenti sulla sopravvivenza globale.

Complessivamente, i risultati degli studi randomizzati di fase III relativi all'IFN sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2 Studi clinici randomizzati comprendenti l'Interferone- α nel trattamento del carcinoma renale avanzato

<i>Autore</i>	<i>Trattamento</i>	<i>N.</i>	<i>Risposte obiettive</i>	<i>Sopravvivenza mediana</i>	<i>Beneficio in termini di sopravvivenza</i>
Steineck et al. (28)	IFN- α vs MPA	30	6%	7 mesi	No
		30	3%	7 mesi	
Kriegman et al. (31)	IFN- α /VBL vs MPA	41	35%	16 mesi	No
		35	0%	10 mesi	
Pyrhonen et al. (30)	IFN- α /VBL vs VBL	79	16%	17 mesi	OS in favore dell'associazione
		81	2%	10 mesi	
Ritchie et al. (29)	IFN- α vs MPA	167	16%	8.5 mesi	OS in favore dell'IFN- α
		168	2%	6 mesi	
Motzer et al. (32)	Sunitinib vs IFN- α	374	37%	11 mesi*	PFS in favore del Sunitinib
		373	9%	5 mesi*	
Hudes et al. (33)	Temsirolimus vs IFN- α	209	9%	10.9 mesi	OS in favore del Temsirolimus
	vs IFN- α	207	7%	7.3 mesi	
	Temsirolimus/IFN- α	210	11%	8.4 mesi	
Escudier et al. (34)	Bevacizumab/IFN- α vs IFN- α /placebo	327	31%	10.2 mesi*	PFS in favore dell'associazione Bevacizumab /IFN- α
		322	13%	5.4 mesi*	

*PFS

MPA: medrossiprogesterone acetato; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione

Interferone- β e interferone- γ

L'IFN- β e l'IFN- γ sono stati molto meno studiati rispetto all'IFN- α . La percentuale complessiva di risposta per l'IFN- β è stata dell'11% (su 71 pazienti arruolati in 4 studi), mentre per l'IFN- γ , in 15 studi che includevano un totale di 570 pazienti, le percentuali variavano dallo

0 al 30% (24). Nonostante l'entusiasmo iniziale, in un ampio studio multicentrico di fase II che includeva 202 pazienti, l'IFN- γ ha fornito solo un 3% di risposte obiettive (35). In uno studio randomizzato in cui l'IFN- γ veniva confrontato al placebo in 197 pazienti con RCC avanzato, il farmaco consentiva di ottenere una percentuale di risposte del 4% (contro il 7% del placebo), senza differenze significative in termini di PFS (1.9 mesi in entrambi i gruppi), né di sopravvivenza media (12 mesi per l'IFN- γ verso 16 mesi per il placebo) (36).

I risultati di entrambi gli studi randomizzati di fase II (35) e di quello di fase III (36) indicano chiaramente come l'IFN- γ , come agente singolo, non debba trovare alcun impiego nella terapia del RCC.

Interferone pegilato

L'evidenza che la coniugazione di una proteina con il poli-etilen-glicole (PEG), ovvero pegilazione, è in grado di aumentare in maniera significativa l'emivita plasmatica della proteina attraverso una riduzione della velocità di *clearance*, una conseguente maggiore esposizione al farmaco ed una ridotta fluttuazione della sua concentrazione, ha portato alla preparazione di formulazioni pegilate anche di IFN.

Ad oggi, i dati relativi all'utilizzo dell'IFN pegilato nel RCC sono pochi e limitati a studi di fase I e II, che ne confermano sostanzialmente l'attività, che parrebbe sovrapponibile a quella dell'IFN- α (37).

INTERLEUCHINE

Interleuchina-2

Sebbene l'interleuchina-2 (IL-2) sia stata, per lungo tempo, l'unico farmaco approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento del RCC, numerose questioni riguardanti l'immunoterapia con IL-2 rimangono irrisolte e la situazione è ulteriormente complicata dal fatto che gli studi di fase III ben condotti e numericamente consistenti sono relativamente pochi.

Da sottolineare inoltre l'importanza di studi volti all'identificazione di fattori predittivi di risposta alla terapia sul singolo tumore. A tale proposito, alcuni studi hanno evidenziato una relazione tra la presenza di neutrofili intratumorali (> 0 cell/mm² di tessuto tumorale) e l'efficacia del trattamento con interleuchina-2 (38).

Inoltre, è da tenere ben presente come l'IL-2 espliciti la sua attività antitumorale in modo completamente diverso a seconda della dose e della via di somministrazione (39), parametri che influenzano poi pesantemente anche le tossicità attese.

Diventa così estremamente difficile trarre conclusioni generali dai pochi studi di fase III attualmente disponibili. Ad esempio, sebbene uno studio randomizzato abbia dimostrato la superiorità della somministrazione per via endovenosa (e.v.) rispetto a quella sottocutanea (s.c.) (40), non si può non notare come il regime impiegato nel gruppo trattato per via sottocutanea non possa essere considerato standard. E parimenti, i risultati dello studio PERCY-Quattro (41), che indicavano pari attività ma minore tossicità, per l'IFN- α rispetto all'IL-2 somministrata per via s.c., suggerendo dunque che l'IFN sia da preferire nel trattamento dei pazienti con RCC avanzato a prognosi intermedia, sono in un certo modo inficiati dalla dose di IL-2 impiegata, che ha reso il farmaco più tossico di quanto ci si potesse attendere in base alla letteratura disponibile.

IL-2 ad alte dosi in somministrazione endovenosa

Nel 1992, l'IL-2 a dosi elevate in bolo e.v. è stata approvata dalla FDA per il trattamento dei pazienti con RCC in stadio IV, grazie ai dati relativi a 255 pazienti arruolati in 7 studi clinici di fase II (42,43), in cui erano state somministrate 600.000-720.000 UI/kg di IL-2 ricombinante in infusioni di 15 minuti ogni 8 ore, in cicli di 5 giorni (per un totale massimo di 14 dosi per ciclo), separate da un intervallo di 5-9 giorni. I pazienti, che rimanevano stabili o rispondevano, ricevevano un massimo di 2-5 cicli di terapia ad intervalli di 8-12 settimane. In questi studi si erano osservate risposte obiettive nel 15% dei 255 pazienti trattati, con il 7% di risposte complete (RC) e l'8% di risposte parziali (RP). La durata media delle risposte era di 54 mesi per tutti i pazienti responsivi, 20 mesi per quelli in RP, mentre non era stata raggiunta per i pazienti in RC. La sopravvivenza media era di 16 mesi per tutti i 255 pazienti. Un *follow-up* a distanza (> 10 anni) ha confermato la notevole durata di queste risposte (44), con una curva di sopravvivenza che si stabilizzava dopo il 30° mese ed il 60% dei pazienti che avevano ottenuto e si mantenevano in RC. Anche quattro pazienti con RP sottoposti a resezione chirurgica della malattia residua hanno ottenuto una sopravvivenza libera da malattia a lungo termine.

Da questi dati appare evidente come i pazienti che hanno ottenuto una RC e l'hanno mantenuta per > 30 mesi, così come quelli con RP che diventano liberi da malattia grazie all'asportazione chirurgica del tumore residuo, possono effettivamente essere guariti. Nonostante questi notevoli risultati, l'IL-2 a dosi elevate in bolo e.v. è associata a effetti tossici significativi, oltre ai costi elevati, ed è sempre rimasta al di fuori della portata di numerosi Centri.

IL-2 a dosi intermedie in somministrazione endovenosa

Nel tentativo di ridurre la tossicità delle alte dosi di IL-2, il *French Immunotherapy Group* ha studiato l'attività di dosi intermedie di IL-2, confrontando, nell'ambito di un ampio studio randomizzato di fase III, l'IL-2 a dosi intermedie somministrata per infusione e.v. continua in associazione all'IFN- α s.c., con l'IL-2 o l'IFN- α somministrati singolarmente (45).

Dei 425 pazienti inclusi nello studio, quelli nel gruppo con la terapia in associazione presentavano una percentuale di risposta ed una sopravvivenza libera da eventi ad un anno significativamente più elevate, sebbene non vi fossero differenze significative nella sopravvivenza complessiva dei tre gruppi. È da notare che la percentuale di risposte era estremamente bassa nei due gruppi ad agente singolo (6.5 e 7.5%, rispettivamente, per IL-2 e IFN- α). Non essendo disponibile un confronto diretto tra dosi elevate e dosi intermedie di IL-2 e.v., l'esatto ruolo di quest'ultimo regime terapeutico rimane effettivamente ancora da definire.

IL-2 a basse dosi in somministrazione endovenosa

I regimi terapeutici con IL-2 e.v. a basse dosi (con o senza IFN- α) hanno fornito, in studi di fase II non randomizzati, percentuali di risposta e di sopravvivenza simili, ma le risposte risultavano meno durevoli rispetto a quelle ottenute con l'IL-2 a dosi elevate. In una serie di studi di fase II effettuati dal *Cytokine Working Group*, ad esempio, la PFS a 3 anni era del 9%, con una durata media della risposta di 53 mesi, nei pazienti trattati con IL-2 a dosi elevate, rispetto a 2-3% e 12 mesi osservati nei pazienti trattati con IL-2 a dosi più basse e IFN (46).

Gli sperimentatori del *National Cancer Institute* hanno, quindi, effettuato uno studio randomizzato per il confronto dell'IL-2 a dosi elevate in bolo e.v. con un regime di bolo e.v. a basse dosi, così come

sviluppato da Yang et al. (47). Successivamente, allo studio è stato aggiunto un terzo gruppo, trattato con IL-2 s.c.

Dei 306 pazienti trattati con IL-2 e.v. ad alte o basse dosi, coloro che erano stati trattati con le dosi più elevate presentavano una percentuale di risposte significativamente più elevata (21 vs 13%) ed anche di maggior durata delle stesse. Non è stata, però, dimostrata, nessuna differenza in termini di sopravvivenza complessiva. È da notare che, sebbene la tossicità sia stata maggiore nel gruppo a dosi elevate, non sono stati osservati decessi ascrivibili alla terapia in nessuno dei due gruppi e la qualità della vita è risultata complessivamente simile.

IL-2 per via sottocutanea

All'inizio degli anni Novanta, Jens Atzpodien fu il primo a proporre l'impiego dell'IL-2 s.c. nel trattamento del tumore renale (48,49). Questa via di somministrazione permetteva ai pazienti di sottoporsi alla terapia a domicilio, causava tossicità estremamente basse e consentiva di ottenere percentuali di risposte simili a quelle osservate con regimi più tossici, almeno negli studi di fase II.

Tali risultati, unitamente alla dimostrazione che dosi di IL-2 s.c. di appena 500.000 UI/m² erano in grado di provocare una significativa attivazione del sistema immunitario, hanno reso la somministrazione s.c. molto popolare, specialmente in Europa.

Numerosi studi di fase II hanno effettivamente confermato l'attività e tollerabilità di regimi terapeutici con IL-2 s.c. estremamente eterogenei (50-56). Inoltre, sulla base di un solido razionale immunologico, numerosi sperimentatori europei, in particolar modo italiani, hanno proseguito con la somministrazione di IL-2 a basse dosi e IFN- α lungo termine, indipendentemente dalla risposta clinica (57).

Purtroppo, sono stati effettuati solo pochi studi clinici di fase III volti a verificare quale sia esattamente il ruolo dell'IL-2 s.c., rispetto all'IL-2 e.v., nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato.

IL-2: somministrazione e.v. verso s.c.

Nel confronto diretto tra somministrazione e.v. ed s.c., il già citato studio del *National Cancer Institute* (46) ha dimostrato solo una significatività statistica *borderline*, in termini di risposte obiettive a favore del gruppo trattato con le dosi elevate e.v., ma nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale.

Al fine di determinare il valore della somministrazione ambulatoriale s.c. di IL-2 e IFN- α rispetto all'IL-2 a dosi elevate e.v., il *Cytokine*

Working Group ha effettuato uno studio randomizzato prospettico di fase III (40), in cui pazienti con carcinoma renale avanzato, venivano randomizzati a un regime ambulatoriale di IL-2 (5 MUI/m² s.c. ogni 8 h per tre dosi, il primo giorno, e poi somministrazioni giornaliere per 5 giorni a settimana per 4 settimane) e IFN- α 2b (5 MUI/m² s.c., 3 volte a settimana, per 4 settimane), ogni 6 settimane oppure ad un ricovero con somministrazione di IL-2 a dosi elevate (600.000 UI/kg a dose, e.v., ogni 8 ore, nei giorni 1-5 e 15-19, fino ad un massimo di 28 dosi), ogni 12 settimane. La risposta tumorale veniva valutata alla 6^a e alla 12^a settimana e successivamente, ogni 12 settimane. Ai pazienti responsivi a IL-2 e IFN- α veniva somministrato un massimo di 6 cicli, ad intervalli di 6 settimane, mentre quelli responsivi a IL-2 a dosi elevate e.v., ricevevano fino a 3 cicli, ad intervalli di 12 settimane.

Su 192 pazienti arruolati (96 per braccio), la percentuale di risposte è stata pari al 23% per il braccio trattato con IL-2 a dosi elevate e.v. (22 su 96) e del 10% (9 su 96) per il braccio trattato con IL-2 e IFN- α ($p=0.018$). I pazienti che hanno ottenuto una RC sono stati 8 per la terapia con IL-2 a dosi elevate e.v. e 3 per quella con IL-2 a basse dosi in associazione con l'IFN- α , con una durata media della risposta, rispettivamente, di 14 (range: 3-50+ mesi) e 7 mesi (range: 4-38+, $p=0.18$). La sopravvivenza media è stata, rispettivamente, di 17 e 13 mesi ($p=0.12$), in favore dell'IL-2 a dosi elevate e.v. La PFS è risultata di 3 mesi per entrambi i trattamenti. L'*end-point* primario dello studio, cioè la PFS a 3 anni, è stato raggiunto da 9 pazienti nel regime a dosi elevate e.v. e da 2 pazienti nel regime in associazione con l'IFN- α ($p=0.06$).

Il vantaggio dell'IL-2 a dosi elevate e.v. è risultato particolarmente evidente nei pazienti con tumori primari *in situ* o con metastasi epatiche od ossee. Inoltre, un'elevata espressione immuno-istochimica di anidrasi carbonica IX (CAIX) nella lesione primaria risultava associata ad un miglioramento della sopravvivenza globale e, forse, anche alla risposta alla terapia con IL-2. Tutti i pazienti con risposta a lungo termine all'IL-2 presentavano un'elevata espressione di CAIX (vedi cap. 3). Un successivo studio caso-controllo ha confermato l'esistenza di una correlazione tra espressione di CAIX e risposta all'IL-2, categorizzazione del rischio patologico e sopravvivenza (58). I risultati degli studi di Yang (47) e McDermott (40) sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Studi clinici randomizzati di confronto tra IL-2 e.v. e s.c. in pazienti affetti da RCC avanzato

<i>Autore</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Risposte obiettive</i>	<i>Differenza in sopravvivenza</i>
Yang et al. (47)	IL-2 ad alte dosi e.v.	21%	p = n.s.
	vs IL-2 a basse dosi e.v.	13%	
	vs IL-2 a basse dosi s.c.	10%	
Mc Dermott et al. (40)	IL-2 ad alte dosi e.v.	23.2%	p = n.s.
	vs IL-2 s.c. + IFN- α	9.9%	

(n.s.: non statisticamente significativa)

In un'importante revisione della letteratura, Baaten et. al. (59) hanno analizzato in modo sistematico i risultati ottenuti dai diversi protocolli di trattamento con IL-2 pubblicati. Il numero esiguo di studi di fase III randomizzati e l'eterogeneità dei dati rendono particolarmente difficile trarre delle conclusioni solide, ma il numero di remissioni complete sembra sia sovrapponibile dopo iniezione in bolo e.v. intermittente e somministrazione s.c., entrambe superiori ai regimi con infusione e.v. continua. La durata delle risposte complete fornite dall'iniezione in bolo intermittente e.v. appare superiore a quella ottenuta con IL-2 s.c. e decisamente superiore rispetto all'infusione e.v. continua.

Altre Interleuchine: IL-12 e IL-21

Al di là dell'IL-2, anche l'IL-12 è stata studiata in pazienti affetti da RC avanzato.

Ad oggi, i risultati ottenuti con questa citochina sono scarsi, limitati a poche esperienze di fase I e II e condizionati da una rilevante tossicità. In uno studio randomizzato di fase II (IL-2 o IFN- α), l'IL-12 è stata in grado di indurre una percentuale di risposte talmente bassa (7%), da portare alla chiusura anticipata dello studio (60) e, praticamente, all'abbandono di questa citochina a scopi terapeutici.

Molto più promettente parrebbe l'IL-21 (61), il cui sviluppo è tuttavia ancora molto precoce, essendo ad oggi ancora in corso uno studio di fase II nel RCC avanzato.

Attività dell'immunoterapia sistemica nel carcinoma renale avanzato: risultati dell'analisi del Cochrane Collaboration Group

Il *Cochrane Collaboration Group* ha voluto riassumere i risultati degli studi clinici randomizzati dell'immunoterapia con citochine nel RCC (62). L'insieme dei dati di diverse strategie immunoterapiche ha fornito una percentuale del 12.9% di probabilità complessiva di risposta obiettiva (vs 2.5% per gli approcci non immunoterapici e 4.3% per il placebo), con una sopravvivenza media tuttavia di soli 13.3 mesi. Le percentuali di remissione ottenute con le varie terapie considerate correlavano modestamente con la sopravvivenza media e quindi, la percentuale di risposta non risultava un buon surrogato (e nemmeno un *outcome* intermedio) della sopravvivenza nei pazienti con RCC avanzato. L'analisi non è riuscita neppure ad identificare, tra quelli pubblicati, studi randomizzati di IL-2 a dosi elevate verso un controllo non immunoterapico o di IL-2 a dosi elevate verso IFN, che riportassero l'analisi della sopravvivenza, mentre è stato dimostrato che l'IL-2 a dose ridotta somministrata in bolo e.v. o per iniezione s.c. fornisce una sopravvivenza sovrapponibile all'IL-2 a dosi elevate, ma con una tossicità minore. Lo studio del *Cochrane Collaboration Group* ha concluso che l'IFN fornisce un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad altre terapie normalmente utilizzate e dovrebbe essere considerato il braccio di controllo di studi futuri su agenti sistemici (così come effettivamente è successo), mentre l'IL-2 non è stata sufficientemente validata nell'ambito di studi randomizzati controllati.

Come nella *review* di Baaten (59), questa ampia analisi ancora una volta ha chiaramente evidenziato le difficoltà dell'impiego della Medicina basata sull'evidenza nel determinare lo standard terapeutico dal momento che i dati degli studi clinici sono scarsi, datati, retrospettivi ed abbastanza eterogenei.

BIBLIOGRAFIA

1. Finke JH, Kierstead LS, Ranieri E, Storkus WJ. Immunologic response to renal cell carcinoma. In: Bukowski RM, Novick AC (Eds.) *Renal cell carcinoma. Molecular biology, immunology and clinical management Humana Press, Totowa, NJ, USA 2000; 39-62*
2. Ianhez LE, Lucon M, Nahas WC et al. Renal cell carcinoma in renal transplant patients. *Urology 2007; 69:462-4*
3. Van den Hove LE, Van Gool SW, Van Poppel H et al. Phenotype, cytokine production and cytolytic capacity of fresh (uncultured) tumor-infiltrating T lymphocytes in human renal cell carcinoma. *Clin Exp Immunol 1997; 109:501-9*
4. Ronsin C, Chung-Scott V, Poullion I et al. A non-AUG-defined alternate open reading frame of the intestinal carboxylesterase mRNA generates an epitope recognized by renal cell carcinoma-reactive tumor-infiltrating lymphocytes in situ. *J Immunol 1999; 163:483-90*
5. Neumann E, Engelberg A, Decker J et al. Heterogeneous expression of the tumor-associated antigens RAGE-1, PRAME and glycoprotein-75 in human renal cell carcinoma: candidates for T-cell based immunotherapies? *Cancer Res 1998; 58:4090-5*
6. Wang R, Robbins PF, Kawakami Y, Kang X, Rosenberg SA. Identification of a gene encoding a melanoma tumor antigen recognized by HLA-A31-restricted tumor-infiltrating lymphocytes. *J Exp Med 1995; 182:689-98*
7. Brossart P, Stuhler G, Flad T et al. Her-2/neu-derived peptides are tumor-associated antigens expressed by human renal cell and colon carcinoma line and are recognized by in vitro induced specific cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res 1998; 58:732-6*
8. Zhang XH, Takenaka I, Sato C, Sakamoto H. p53 and Her-2 alterations in renal cell carcinoma. *Urology 1997; 50:636-42*
9. Ramp U, Mahotka C, Heikaus S et al. Expression of heat shock protein 70 in renal cell carcinoma and its relation to tumor progression and prognosis. *Histol Histopathol 2007; 22:1099-107*
10. Sette A, Vitello A, Reheman B et al. The relationship between Class I binding affinity and immunogenicity of potential cytotoxic T cell epitopes. *J Immunol 1994; 153:3308-14*
11. Van der Bruggen P, Bastin J, Gajewski T et al. A peptide encoded by human gene MAGE-3 and presented by HLA-A2 induces

- cytolytic T lymphocytes that recognize tumor cells expressing MAGE-3. *Eur J Immunol* 1994; 24:3038-43
12. Brossart P, Heinrich KS, Stuhler G et al. Identification of HLA-A2-restricted T-cell epitopes derived from the MUC-1 tumor antigen for broadly applicable vaccine therapies. *Blood* 1999; 93:4309-17
 13. Ikeda H, Lethe B, Lehman F et al. Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing a NK inhibitory receptor. *Immunity* 1997; 6:199-208
 14. Guagler B, Brouwenstijn V, Vantomme V et al. A new gene coding for an antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human renal carcinoma. *Immunogenetics* 1996; 44:323-30
 15. Uzzo RG, Rayman P, Novick AC, Bukovski RM, Finle JH. Molecular mechanisms of immune dysfunction in renal cell carcinoma. In: Bukowski RM, Novick AC (Eds.) *Renal cell carcinoma. Molecular biology, immunology and clinical management Humana Press, Totowa NJ, USA* 2000; 63-78
 16. French LE, Tschopp J. Defective death receptor signaling as a cause of tumor immune escape. *Semin Cancer Biol* 2002; 12:51-5
 17. Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol* 2002; 71:907-20
 18. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol* 2002; 3:999-1005
 19. Schwaab T, Schned AR, Heaney JA, et al. In vivo description of dendritic cells in human renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:291-2
 20. Kudo D, Rayman P, Horton C et al. Gangliosides expressed by the renal cell carcinoma cell line SK-RC-45 are involved in tumor-induced apoptosis of T cells. *Cancer Res* 2003; 63:1676-83
 21. Rayman P, Uzzo RG, Kolenko V et al. Tumor-induced dysfunction in interleukin-2 production and interleukin-2 receptor signaling: a mechanism of immune escape. *Cancer J Sci Am* 2000; 6(Suppl 1):S81-7
 22. Finke JH, Rayman P, George R et al. Tumor-induced sensitivity to apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma:

- role of nuclear factor-kappaB. *Clin Cancer Res* 2001; 7(Suppl 3):940s-6
23. Van Brussel JP, Mickisch GH. Circumvention of multidrug resistance in genitourinary tumors. *Int J Urol* 1998; 5:1-15
 24. Motzer RJ, Berg WJ. Role of Interferon in metastatic renal cell carcinoma. In: Bukowski RM, Novick AC (Eds.) *Renal cell carcinoma. Molecular biology, immunology and clinical management Humana Press, Totowa NJ, USA* 2000; 319-29
 25. Krown SE. Interferon treatment of renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer* 1987; 59:647-51
 26. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20:283-95
 27. Savane PD, Muss HB. Renal cell cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.) *Biological Therapy JB Lippincott, Philadelphia, Pa, USA* 1995; 373-87
 28. Steineck G, Strander H, Carbin BE et al. Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomized trial. *Acta Oncol* 1990; 29:155-62
 29. Ritchie AWS, Griffiths G, Cook P et al. Alpha interferon improves survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. Preliminary results of an MRC randomized trial. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1998; 17:310a
 30. Pyrhönen S, Salminen E, Lehtonen T et al. Recombinant interferon alpha-2a with vinblastine vs. vinblastine alone in advanced renal cell carcinoma. A phase III study. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1996; 15:244a
 31. Kriegmar M, Oberneder R, and Hofstetter A. Interferon alpha and vinblastine versus medroxy-progesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 45:758-62
 32. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24
 33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81
 34. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103-11

35. Small EJ, Weiss GR, Malik UK, et al. The treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with recombinant human gamma interferon. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:162-7
36. Gleave EM, Elhilali M, Fradet Y et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:1265-71
37. Choueiri TK, Hutson TE, Bukowski RM. Evolving role of pegylated interferons in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3:823-9
38. Donskov F and von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:1997-2005
39. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Cytokine-based immunotherapy for advanced kidney cancer: past results and future perspectives in the era of molecularly targeted agents. *Scientific World Journal* 2007; 7:837-49
40. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:133-41
41. Negrier S, Perol D, Ravaud A et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY-Quattro trial. *Abstr Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:380s (Abstr. LBA4511)
42. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:688-96
43. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6(Suppl 1):S55-7
44. McDermott DF, Atkins MB. Application of IL-2 and other cytokines in renal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4:455-68
45. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998; 338:1272-8

46. McDermott DF, Regan MM, Atkins MB. Interleukin-2 therapy of metastatic renal cell carcinoma: update of phase III trials. *Clin Genitourinary Cancer* 2006; 5:114-9
47. Yang JC, Sherry RM, Stienberg SM et al. A three-arm randomized comparison of high and low dose intravenous and subcutaneous interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3127-32
48. Atzpodien J, Körfer A, Palmer PA et al. Treatment of metastatic renal cell cancer patients with recombinant subcutaneous human interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1990; 1:377-8
49. Kirchner H, Körfer A, Palmer PA et al. Subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha 2b in patients with metastatic renal cell cancer: the German outpatient experience. *Mol Biother* 1990; 2:145-54
50. Sleijfer DT, Janssen RA, Buter J, et al. Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *J Clin Oncol* 1992; 10:1119-23
51. Vogelzang NJ, Lipton A, Figlin RA. Subcutaneous interleukin-2 plus interferon alfa-2a in metastatic renal cancer: an outpatient multicenter trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:1809-16
52. Ravaud A, Negrier S, Cany L et al. Subcutaneous low-dose recombinant interleukin 2 and alpha interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69:1111-4
53. Facendola G, Locatelli MC, Pizzocaro G et al. Subcutaneous administration of interleukin 2 and interferon-alpha-2b in advanced renal cell carcinoma: a confirmatory study. *Br J Cancer* 1995; 72:1531-5
54. Canobbio L, Curotto A, Cannata D et al. Combination therapy with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in advanced renal cancer patients with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 1996; 16:541-4
55. Tourani JM, Lucas V, Mayeur D et al. Subcutaneous recombinant interleukin-2 (rIL-2) in out-patients with metastatic renal cell carcinoma. Results of a multicenter SCAPP1 trial. *Ann Oncol* 1996; 7:525-8
56. Buzio C, Andrulli S, Santi R et al. Long-term immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon alpha in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2286-96

57. Porta C. Maintenance biotherapy with interleukin-2 and interferon for metastatic renal cell cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6:141-52
58. Atkins M, McDermott D, Mier J et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) expression predicts for renal cell cancer (RCC) patient response and survival to IL-2 therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22(14S):4512
59. Baaten G, Voogd AC, Wagstaff J. A systematic review of the relation between interleukin-2 schedule and outcome in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:1127-44
60. Motzer RJ, Rakhit A, Thompson JA et al. Randomized multicenter phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 versus interferon-alpha 2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21:257-63
61. Curti BD. Immunomodulatory and antitumor effects of interleukin-21 in patients with renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6:905-9
62. Coppin C, Porzolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3:CD001425

7.5 Terapia con farmaci bersaglio-mirati

Nel corso degli ultimi anni, il carcinoma renale è passato da una condizione di “malattia orfana”, a causa delle scarse opzioni terapeutiche disponibili (1), a quella di modello di sviluppo “*in vivo*” per nuovi farmaci.

Causa di questa trasformazione è stata la scoperta della forte angiogenicità della malattia legata alla presenza di alterazioni del gene responsabile della Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL) nel 65-75% dei casi di malattia sporadica (2).

L’alterata funzionalità del gene VHL determina, infatti, un accumulo intracellulare di *Hypoxia Factor-1 α* (HIF- α) che attiva, a sua volta, la trascrizione di un elevato numero di geni codificanti per fattori di crescita quali PDGF- α (*Platelet Derived Growth Factor alpha*), eritropoietina, TGF- α (*Transforming Growth Factor alpha*) e, soprattutto, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), probabilmente il più importante tra i fattori di crescita angiogenici, fortemente implicato nella patogenesi e nella progressione del carcinoma renale (3).

L’inibizione dei processi di neoangiogenesi è una strategia terapeutica promettente nella maggior parte dei tumori solidi, ma sembra esserlo particolarmente in questa neoplasia, per la quale, al momento attuale, sono state ampiamente studiate tre classi di farmaci ad attività antiangiogenica: gli inibitori diretti di VEGF (Bevacizumab), gli inibitori dell’attività tirosin-chinasica dei recettori di VEGF (Sunitinib e Sorafenib) e gli inibitori di mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), *target* legato alla sintesi proteica e, ancora una volta, all’angiogenesi (Temsirrolimus ed Everolimus).

I risultati positivi ottenuti con questi nuovi farmaci stanno completamente ridisegnando la strategia terapeutica del carcinoma renale avanzato. La recentissima pubblicazione di questi studi, unitamente alla scarsa comparabilità delle metodologie adottate e alla frequente assenza di dati definitivi di sopravvivenza (OS, *overall survival*) suggeriscono, tuttavia, un atteggiamento di cauta e critica accettazione dei risultati attualmente disponibili.

Questi nuovi farmaci bersaglio mirati potranno essere più proficuamente utilizzati conoscendo i profili bio-molecolari dei singoli tumori (5).

Inibitori di VEGF

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale, umanizzato, in grado di legare direttamente tutte le principali isoforme di VEGF circolante (VEGF-A, VEGF-B e VEGF-C) neutralizzandone la funzione di stimolo sull'angiogenesi (4).

La prima valutazione dell'attività antitumorale del Bevacizumab in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico è stata effettuata da Yang e collaboratori, in uno studio randomizzato di fase II in cui venivano messi a confronto, verso placebo, due diversi livelli di dose di Bevacizumab (3 mg/Kg e 10 mg/Kg). Al momento dell'eventuale progressione clinica e radiologica di malattia, i pazienti randomizzati nel braccio del placebo avevano la possibilità di ricevere Bevacizumab a basso dosaggio (3 mg/Kg). Lo studio, condotto su 116 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico in progressione dopo terapia con citochine, ha evidenziato, nei casi trattati con alte dosi di Bevacizumab, una riduzione di malattia (risposta parziale) nel 10% dei casi ed un incremento della sopravvivenza mediana libera da progressione (4.8 mesi rispetto ai 3 mesi della bassa dose e ai 2.5 del placebo). Nessuna attività significativa è stata evidenziata con il basso dosaggio (6).

Un successivo studio di fase II ha valutato l'attività di una combinazione di Bevacizumab ed Erlotinib, una piccola molecola in grado di inibire il recettore dell'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), sulla base di una possibile azione sinergica tra le due molecole. I risultati ottenuti in questo studio, che evidenziano una risposta obiettiva nel 25% dei casi, non sono stati confermati da un successivo studio randomizzato di fase II, che ha però dimostrato un elevato tasso di controllo di malattia ed un *trend* favorevole in termini di sopravvivenza (7,8).

Sulla base di questi risultati, sono stati programmati due studi prospettici randomizzati di fase III che hanno confrontato, in prima linea, una combinazione di Bevacizumab ed Interferon α , trattamento standard della malattia verso il solo Interferon α .

Lo studio europeo (randomizzato, multicentrico, doppio cieco), recentemente pubblicato, ha dimostrato un vantaggio significativo per la combinazione Bevacizumab + Interferon α sia in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%) che alla mediana del PFS (10.2 vs 5.4 mesi). Pur non disponendo ancora dei dati di sopravvivenza del braccio sperimentale, è d'interesse notare che i pazienti sottoposti a trattamento con solo Interferon α hanno raggiunto una sopravvivenza

mediana di 19.8 mesi, che va considerata nuovo standard di riferimento per la valutazione di qualsiasi nuovo approccio terapeutico nel campo delle neoplasie renali avanzate (9) (vedi cap. 7.4). I principali risultati dello studio sono riportati in Tabella 1.

La tollerabilità al trattamento è stata discreta, anche se il 40% dei pazienti ha dovuto ridurre i dosaggi di Interferon α , per effetti collaterali ad esso correlati. Le principali tossicità segnalate, tra cui astenia, proteinuria ed ipertensione, sono riportate in Tabella 2.

I risultati dello studio “gemello” americano, CALGB 90206, riportati per la prima volta sotto forma di comunicazione al Simposio ASCO 2008 sulle neoplasie genitourinarie, confermano quelli dello studio europeo (10).

Tabella 1 Principali risultati clinici degli studi di fase III

	<i>Sunitinib</i>	<i>Bevacizumab</i> + <i>IFN</i>	<i>Sorafenib</i>	<i>Temsirolimus</i>
Setting dello studio	1° linea	1° linea	2° linea	1° linea “poor risk”
End-Point primario	PFS	OS	OS	OS
N° di pazienti	750	649	903	626
Risposta obiettiva	31% / 39%*	31%*	2% / 10%*	8.6%
Controllo di malattia (CR+PR+SD)	79%	77%	80%	32.1%
PFS mediana	11.1 mesi	10.2 mesi	5.5 mesi	5.5 mesi
OS mediana	NA	NR	17.8 mesi	10.9 mesi

*Valutazione dello sperimentatore. NA: not available; NR: not reached

Tabella 2 Principali tossicità (gradi 3-4) riscontrate negli studi di fase III

	<i>Sunitinib</i> (%)	<i>Bevacizumab</i> + <i>IFN</i> (%)	<i>Sorafenib</i> (%)	<i>Temsirolimus</i> (%)
Ipertensione	8	3	4	-
Fatigue	7	12	-	11
Stomatite	2	-	-	1
Diarrea	5	2	2	1
Reazioni cutanee	7	-	7	4
Anemia	4	-	-	20
Neutropenia	12	4	-	3
Piastrinopenia	8	2	-	1
Proteinuria	-	7	-	-
Dispnea	-	< 1	4	9
S. simil-influenzale	-	3	-	-
Riduzione LVEF	2	< 1	-	-

LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra

Inibitori dell'attività tirosin-chinasica dei recettori di VEGF (VEGFR TKI)

Sunitinib e *Sorafenib* sono due piccole molecole, somministrabili per via orale, in grado di inibire l'attività di numerosi recettori appartenenti alla famiglia dei recettori tirosin-chinasici (RTK).

Sunitinib è una piccola molecola che inibisce principalmente l'attività tirosin-chinasica del recettore 2 del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGFR-2) e del recettore del *Platelet Derived Growth Factor* (PDGFR). E' in grado di inibire, inoltre, c-Kit ed altri *targets*. I primi studi di fase II effettuati con questo farmaco, pubblicati nel 2006 ed effettuati su pazienti in progressione dopo trattamento con citochine, hanno evidenziato un'elevata attività clinica del farmaco impiegato alla dose quotidiana di 50 mg per quattro settimane consecutive, seguite da due settimane senza trattamento. In entrambi gli studi si sono ottenute risposte parziali nel 36-40% dei casi e PFS mediane di 8.1-8.7 mesi (11,12).

A seguito di questi risultati è stato condotto, anche in questo caso, uno studio confirmatorio di fase III (randomizzato prospettico, multicentrico, *open label*) su 750 casi non pretrattati che ha confrontato Sunitinib (alla dose giornaliera di 50 mg per quattro settimane ogni sei) ad Interferon alfa (alla dose di 9 MIU tre volte la settimana). I dati conclusivi dello studio, recentemente pubblicati, mostrano un incremento significativo della risposta obiettiva nei pazienti trattati con Sunitinib (risposte parziali nel 31-39% dei pazienti trattati in base, rispettivamente, alla valutazione della commissione indipendente o dello sperimentatore, verso il solo 8% ottenuto dal trattamento con Interferon α) con un controllo globale di malattia (risposta obiettiva più stazionarietà) nel 79% dei casi ed un raddoppio della PFS mediana (11 vs 5 mesi, $p < 0.001$).

La tollerabilità è stata accettabile, con tossicità principali di tipo ematologico, cutaneo e gastroenterico, associate a marcata astenia ed ipertensione, da considerare appannaggio costante di questa classe di farmaci. Anche in questo caso, risultati e tossicità principali sono riportati nelle tabelle 1 e 2. Non si dispone, al momento, di dati di sopravvivenza, ma solo della segnalazione di un *trend* in tal senso (13). Va segnalato, infine, che sono in corso di valutazione schemi di somministrazione alternativi caratterizzati da minori dosaggi quotidiani associati a modalità di somministrazione continuativa.

Sorafenib è un inibitore *multitarget* (PDGFR, c-KIT, ecc.), prevalentemente attivo, tuttavia, su VEGFR-2 e, peculiarmente, su RAF chinasi, che a sua volta attiva una cascata enzimatica determinante nella traduzione del segnale. Il primo studio di fase II, condotto con l'inusuale metodologia della discontinuazione randomizzata verso placebo per meglio valutare l'impatto antiproliferativo della molecola sulla storia naturale della malattia, più che sulla riduzione dimensionale della stessa, è stato effettuato su 202 pazienti in progressione dopo terapia con citochine. Lo studio ha evidenziato un aumento della PFS mediana (24 verso 6 settimane) nei pazienti che assumevano Sorafenib ed una riduzione di malattia, in termini RECIST, del solo 4%. Questa apparente discrepanza è spiegata dal frequente riscontro (74% dei casi) di riduzioni di malattia inferiori a quanto richiesto dai RECIST per definire una risposta come parziale. La dose di farmaco utilizzata è stata pari ad 800 mg/die (400 mg bis in die) (14).

Anche in questo caso, è stato pianificato uno studio di fase III (randomizzato, multicentrico, doppio cieco verso placebo) che ha

confermato, in 903 pazienti in progressione dopo trattamento con citochine, l'attività del farmaco sia in termini di PFS mediana (5.5 vs 2.8 mesi, $p < 0.001$) sia del tipo di risposta obiettiva (risposte parziali nel 2-10% dei casi in base, rispettivamente, alla valutazione della commissione indipendente e dello sperimentatore, con un controllo di malattia nell'80% dei pazienti trattati).

La mediana di sopravvivenza, all'aggiornamento dati di novembre 2005, era di 19.3 vs 15.9 mesi (*hazard ratio*, 0.77; 95% IC, 0.63-0.95; $p = 0.02$) non significativa in relazione ai limiti di significatività predefiniti per lo studio (O'Brien–Fleming *Threshold for statistical significance* $p=0.0094$). Al momento attuale, sono disponibili due diverse valutazioni della sopravvivenza per i pazienti trattati in questo studio: una basata sull'originale analisi *intention to-treat* (ITT, median OS 17.8 vs 15.2 mesi, $p = ns$) e l'altra basata su un'analisi dei casi trattati con placebo *censored* al momento del *crossover* richiesto dall'FDA nel maggio 2005, dopo la comunicazione dei risultati preliminari al Meeting ASCO (median OS: 17.8 vs 14.3 mesi, $p=0.0287$). A seguito del *crossover*, infatti, ben il 48% dei pazienti inizialmente randomizzati a placebo hanno ricevuto il trattamento attivo. Quale delle due analisi sia la più corretta è incerto, essendovi pro e contro in entrambi i casi. La tollerabilità del farmaco è stata discreta, con tossicità prevalentemente cutanea e gastroenterica, oltre alla consueta ipertensione. Ancora una volta, i dati principali dello studio sono riportati nelle Tabelle 1 e 2 (15,16).

L'aggiunta di Interferon alfa a Sorafenib sembra incrementarne in modo rilevante l'attività, ma anche la tossicità. I risultati di uno studio italiano di fase II (RAPSODY, studio randomizzato, multicentrico, *open label* su 101 pazienti) sono stati presentati al Meeting annuale ASCO 2007 e recentemente aggiornati al Simposio ASCO 2008 sulle neoplasie genitourinarie. Lo studio ha dimostrato come una combinazione di Sorafenib e basse dosi di Interferon alfa (5 MIU 5 volte a settimana), con tassi di risposta obiettiva confermati superiori al 30%, ed un *trend* positivo (8.5 + mesi) in PFS, sia più attiva e meglio tollerata della stessa combinazione con alte dosi di IFN (9 MIU 3 volte a settimana) e possa quindi costituire un'altra valida, e soprattutto ben tollerata, opzione terapeutica in prima linea (17).

Inibitori di m-TOR

m-TOR (*mammalian Target of Rapamycin*) è una serin-treonin-chinasi implicata nei processi di regolazione della trasduzione e della

degradazione delle proteine e nell'angiogenesi. Al momento attuale sono disponibili informazioni su due inibitori di m-TOR: Temsirolimus ed Everolimus.

Temsirolimus. Un primo studio randomizzato di fase II è stato condotto con questo farmaco da Atkins su 111 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato in progressione dopo immunoterapia o chemioterapia, allo scopo di valutare tre diversi livelli di dose di Temsirolimus (25, 75, 250 mg). I risultati hanno mostrato risposte parziali o complete nel 7.2% dei pazienti trattati, con un controllo di malattia nel 50% dei casi e una PFS mediana di circa 5.8 mesi. Non avendo osservato significative differenze di attività fra i tre livelli di dose testati, la dose più bassa (25 mg settimanali endovena), anche alla luce dell'attività immunosoppressiva del farmaco, è stata identificata come quella da utilizzare nelle successive fasi di sviluppo (18).

L'attività dimostrata da Temsirolimus, anche in pazienti in non buone condizioni generali e quindi classificati come *poor risk*, in accordo alla classificazione del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (19), ha portato a testare il farmaco in prima linea in questa categoria di pazienti in uno studio di fase III (randomizzato, prospettico, multicentrico, *open label*), confrontandolo ad Interferon al α (alla dose di 18 MIU tre volte la settimana, criticabile sia in termini assoluti, che in relazione alle condizioni dei pazienti trattati) e ad una combinazione di più basse dosi di entrambi i farmaci (Temsirolimus 15 mg ed interferone 6 MIU tre volte la settimana). Va segnalato che, a seguito dello scarso reclutamento inizialmente registrato, la definizione di *poor risk*, ai soli fini dello studio, è stata modificata aggiungendo il parametro "sedi multiple di metastasi".

Temsirolimus, quando somministrato da solo, aumenta in maniera significativa la sopravvivenza globale (10.9 mesi vs 7.3 mesi dell'Interferon alfa da solo) e la PFS (4 mesi vs 2.1 mesi dell'Interferon alfa); nessun vantaggio sembra derivare dalla combinazione dei due farmaci, mentre interessante è la recente segnalazione di attività nei casi con istologia non a cellule chiare.

I principali effetti collaterali segnalati sono stati, oltre a quelli metabolici attesi (iperglicemia ed iperlipemia), anemia, astenia, dispnea e tossicità cutanea. A differenza degli altri farmaci antiangiogenici, non si sono riscontrati aumenti rilevanti della pressione arteriosa (vedi Tabelle 1 e 2) (20).

Everolimus (RAD001). Al momento, sono disponibili solo i dati di uno studio di fase II (monocentrico, *open label*), che ha evidenziato risposte obiettive nel 32.4% dei casi (21). I risultati dello studio di fase III (randomizzato, multicentrico, doppio cieco vs placebo) effettuato in pazienti pretrattati ed in progressione dopo TKI (Sorafenib e/o Sunitinib) sono stati comunicati al *Meeting ASCO 2008*.

La scelta del miglior trattamento possibile

Al momento attuale, in Italia, sono registrati per il trattamento del carcinoma renale avanzato Sunitinib (prima e seconda linea) e Sorafenib (prima linea limitatamente a casi considerati dal clinico *unsuitable*, cioè candidati non ottimali per un trattamento con citochine e seconda linea). Si attende a breve, la registrazione dell'associazione Bevacizumab + Interferon α (prima linea) e di Temsirolimus (pazienti *poor risk*, secondo la definizione modificata dello studio registrativo, in prima linea).

La non completa confrontabilità degli studi pubblicati, esemplificata in Tabella 1, rende al momento problematica la scelta del miglior trattamento per ogni singolo paziente. Parametri da considerare sono da un lato sicuramente età, condizioni generali ed eventuali comorbidità del paziente, dall'altro profilo di attività e tollerabilità del farmaco (22), oltre alle note registrative (prima linea, prima linea *poor-risk*, seconda linea). L'esperienza del clinico nella gestione degli effetti collaterali causati da questi farmaci (anche ai fini del mantenimento di un dosaggio almeno potenzialmente efficace) ed una valutazione "realistica" del loro profilo di attività nella realtà clinica quotidiana possono costituire un valore "aggiunto".

A questo proposito, sono sicuramente importanti i dati derivanti dai programmi di accesso allargato di Sorafenib e Sunitinib, comunicati in via preliminare ai *Meeting ASCO 2007* (23,24) ed ECCO-14 (25) e riportati, succintamente, in Tabella 3, che hanno consentito di valutare attività e tollerabilità dei due farmaci in migliaia di pazienti non selezionati sia in prima che in seconda linea.

L'eventuale consulto presso un centro di riferimento può infine essere dirimente nella scelta terapeutica, in casi particolarmente complessi o, al contrario, ogni qualvolta si voglia considerare questi primi risultati solo come semplici primi passi verso un miglior controllo di questa malattia, inserendo quindi quanti più casi possibili in studi clinici aventi come obiettivo la valutazione di altri nuovi farmaci o

combinazioni di farmaci già esistenti, tutto ciò anche alla luce del rilevante costo dei farmaci già oggi disponibili.

Tabella 3 Principali risultati dei programmi di accesso allargato

	<i>Sunitinib EAP (n=3997)</i>	<i>Sorafenib ARCCS US (n=2502)</i>	<i>Sorafenib ARCCS EU (n=1155)</i>
Risposta Obiettiva (CR+PR)	11.4%	4%	1.8%
Stazionarietà (SD)	44.6%	80%	71%
Controllo di malattia (CR+PR+SD)	55.9%	84%	71%
PFS mediana	8.9 mesi	8.2 mesi (NB: solo casi in 1° linea)	6.8 mesi

EAP: “A SU011248 Expanded-Access Protocol for systemic therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma”; ARCCS US: The advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in United States (US); ARCCS EU: The advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in European Union (EU).

BIBLIOGRAFIA

1. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan 25; (1):CD001425
2. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec 15; 12(24):7215-20
3. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Feb 10; 23(5):1028-43
4. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25
5. Raspollini MR. Characterization of tumor specimens for a targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Curr Oncol Rep.* 2007; 9(5):331

6. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul 31; 349(5):427-34
7. Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, Edwards DL, Baughman C, Greco A. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005 Nov 1; 23(31):7889-96
8. Bukowski M, Kabbinar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, Drabkin HA, Dutcher J, Ryba S, Xia Q, Scappaticci FA, McDermott D. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007 Oct 10; 25(29):4536-41
9. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605):2103-11
10. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena D, Ou S, Taylor J, Tanguay S, Dutcher J, Small EJ. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proceedings of the 2008 ASCO Genitourinary Symposium. Abstract 350*
11. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, De Primo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan 1; 24(1):16-24
12. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006 Jun 7; 295(21):2516-24

13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356(2):115-24
14. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jun 1; 24(16):2505-12
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356(2):125-34
16. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, Stadler WM, Simantov R, Shan M, Elting J, Pena C, Escudier B. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol*. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement):5023
17. Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Artioli F, Mentuccia LV, Contu A, Gasparro D, De Angelis V, Caserta C, GOIRC Study Group. Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAPSODY): GOIRC Study 0681. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement):5100
18. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman ML. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004 Mar 1; 22(5):909-18
19. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan 1; 20(1):289-96

20. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May 31; 356(22):2271-81
21. Jac J, Giessinger S, Khan M, Willis J, Chiang S, Amato R. A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *J Clin Oncol* 2007 *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement)*:5107
22. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Patenaude F, Oudard S, Karakiewicz PI. Toxicities Associated with the Administration of Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus and Their Management in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2008; 53(5):917-30
23. Gore ME, Porta C, Oudard S, Bjarnason G, Castellano D, Szczylik C, Mainwaring PN, Schöffski P, Rini BI, Bukowski RM. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Preliminary assessment of toxicity in an expanded access trial with subpopulation analysis. *J Clinical Oncol* 2007 *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement)*:5010
24. Knox JJ, Figlin RA, Stadler WM, McDermott DF, Gabrail N, Miller WH, Hainsworth J, Ryan CW, Cupit L, Bukowski RM on behalf of the ARCCS Investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy. *J Clin Oncol* 2007 *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement)*:5011
25. Beck J, Bajetta E, Escudier B, Negrier S, Keilholz U, Szczylik C, Mersmann S, Burock K, Erlandsson F, Huber C, on behalf for the EU-ARCCS study investigators. A Large Open-label, Non-comparative, Phase III Study of the Multi-targeted Kinase Inhibitor Sorafenib in European Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur J Cancer* 2007 *Proceedings ECCO-14, Vol 5, No. 4*:4506

8.0 SORVEGLIANZA DOPO CHIRURGIA

Dopo la nefrectomia radicale per carcinoma renale (RCC), circa il 20-30% dei pazienti con una forma localizzata di tumore presenta ripresa di malattia. Di questi, meno del 5% ha una recidiva locale isolata, mentre la maggioranza dei casi presenta metastasi a distanza (1). Il tempo mediano alla recidiva è di 15-18 mesi e l'85% delle riprese di malattia si verifica entro i primi 3 anni. Tumori che all'esordio presentano un interessamento linfonodale tendono a recidivare molto più precocemente. Tuttavia, è esperienza comune osservare recidive fino a 15-20 anni dalla nefrectomia con localizzazioni tardive al polmone, ossa, pancreas, muscolo scheletrico, peritoneo e tessuto sottocutaneo e, molto sporadicamente, all'uretere omolaterale ed alla vescica (2). Il polmone è la sede più frequente di ripresa a distanza della malattia con il 50-60% dei casi. Molto frequentemente le recidive locali possono essere a partenza dai linfonodi dell'ilo renale o loco-regionali lasciati *in situ* all'atto della nefrectomia radicale. Il tumore del rene, da un punto di vista epidemiologico, ha la massima frequenza nella VI-VII decade di vita con una popolazione di pazienti portatori di importanti comorbidità, la cui conoscenza specifica è di fondamentale importanza sia nella pianificazione del trattamento primario sia, successivamente, nel *follow-up*. Bisogna, quindi, prevedere un'attenzione particolare alle condizioni cardiocircolatorie, alle malattie metaboliche, ai parametri di funzione renale e, soprattutto, ai molteplici farmaci assunti. Alcuni di questi, come i diuretici e gli antipertensivi, possono impattare sfavorevolmente sulla funzione renale per la coesistente nefroangiosclerosi. E' noto, infatti, che la condizione di monorene o, in caso di nefrectomia parziale, quella di una ridotta massa nefronica comportano inevitabilmente modificazioni dell'emodinamica intrarenale secondaria alla iperfiltrazione, che può essere fortemente condizionata dai farmaci antipertensivi o diuretici (3).

Razionale per un attento follow-up

Ancora oggi, il miglior trattamento della ripresa di malattia del RCC è la chirurgia. In passato, le recidive tendevano ad essere diagnosticate tardivamente in pazienti sintomatici. In tali casi, la chirurgia diventava pericolosa ed era gravata da importante morbidità ed alta mortalità.

Oggi, la sorveglianza dopo chirurgia è intensiva ed attenta a diagnosticare precocemente la ripresa di malattia per rendere la chirurgia fattibile e meno pericolosa. Tra l'altro, anche i recenti protocolli terapeutici che impiegano i nuovi farmaci a bersaglio molecolare nella malattia "sistemica" prevedono migliori risultati nella malattia minima e suggeriscono, quando possibile, una chirurgia *debulking*.

Obiettivo della sorveglianza dopo chirurgia

Un protocollo di sorveglianza dopo chirurgia, che intenda monitorare nel tempo la malattia neoplastica sottoposta a diverse forme di trattamento, deve porsi l'obiettivo di stabilire regole applicabili nella maggior parte dei Centri. Esse, inoltre, devono essere al tempo stesso altamente affidabili e minimamente costose, nella consapevolezza che ogni paziente rappresenta un caso a sé stante e, pertanto, meritevole di un *follow-up* personalizzato.

La sorveglianza dopo trattamento delle "piccole masse renali"

La novità di questi ultimi anni è rappresentata dalla diagnosi di "piccole masse" renali, verso le quali non esiste un univoco comportamento terapeutico. Oggi, com'è noto, circa i 2/3 dei casi di RCC fa seguito ad una diagnosi "incidentale"; di questi, circa il 25% è rappresentato da piccole masse, anche < 1 cm. La diagnosi di tumore "incidentale" è passata dal 56 al 73%, la dimensione è scesa da 7.9 cm a 5.2 cm, il pT1 dall'8% al 43% e l'N1/M1 dal 36% all'8%. Tutto questo ha avuto inevitabilmente una ricaduta sul tipo di trattamento di queste nuove forme di RCC e, ovviamente, sta condizionando le modalità di sorveglianza di questi pazienti (4). La storia naturale delle piccole masse, che alla TAC presentano un *enhancement* positivo, è stata ricostruita in una metanalisi di Chawla (5) su 286 lesioni riportate in 10 articoli pubblicati e con un *follow-up* compreso fra 12-30 mesi. La dimensione media delle masse era 2.60 cm (*range* 1.73-4.08); il tasso di crescita medio era di 0.28 cm/anno (*range* 0.09-0.86). Delle 286 lesioni, il 46% era stato sottoposto a chirurgia nel periodo di osservazione e nel 92% la diagnosi era di RCC; solo l'1% progrediva verso una malattia metastatica (3/286).

Le dimensioni della massa sono un parametro predittivo di malignità: al di sotto di 1 cm, le lesioni sono maligne nel 54% dei casi; fra 2-3 cm, nel 78%; fra 4-5 cm, nel 90.1% (6).

Per masse inferiori al centimetro, le opzioni terapeutiche possono andare dall'osservazione, all'agobiopsia diagnostica, alle terapie ablative, oltre, ovviamente, all'asportazione chirurgica.

Oggi, esistono, protocolli di semplice monitoraggio di queste masse con la moderna *imaging* e, solo quando raggiungono una massa critica > 2 cm, si procede al trattamento, a cui non necessariamente farà seguito l'asportazione chirurgica. Anzi, come più frequentemente si legge in letteratura, quando le masse sono molto piccole o in numero maggiore di uno, si esegue l'ablazione con tecniche mininvasive percutanee ECO, TAC o RMN guidate.

Il vero problema, tuttavia, del trattamento della sola lesione renale è la prevalenza di lesioni satelliti maligne sincrone a carico dello stesso rene (7) e passate inosservate sia ai mezzi di *imaging* sia nel corso del trattamento della massa visibile. Purtroppo, la prevalenza è intorno al 4-6%, ma può arrivare anche al 11% se si analizzano singolarmente i diversi istotipi di carcinoma renale (8). Il vero problema del monitoraggio, invece, è strettamente legato alle diverse modalità di trattamento delle piccole masse che rendono difficile l'applicazione di un modello unico di "sorveglianza". Il semplice fatto di non avere il classico campione, come sempre più di sovente sta succedendo con le nuove tecniche ablative, rende impossibile il riferimento ai fattori prognostici utilizzati per la categorizzazione del rischio di recidiva su cui, in ultima analisi, si basa ogni moderno protocollo di sorveglianza. Non solo, ma sempre per quanto riguarda le piccole masse, di fatto, a mettere in atto la maggior parte delle procedure ablative sono i radiologi interventisti che, a loro volta, seguono protocolli di *follow-up* basati più sull'*imaging* che sulle caratteristiche anatomiche, istologiche, cliniche e molecolari, utilizzate nelle linee guida delle comunità scientifiche "urologiche".

Sorveglianza dopo chirurgia di piccole masse

Oggi, è opinione condivisa (Linee guida EAU, 2007) che non si debba eseguire in tutti i casi un *follow-up* intensivo radiologico o di *imaging*. Infatti, nel caso della forma più comune di piccola massa di carcinoma a cellule chiare, scoperta incidentalmente e con margini di resezione negativi dopo chirurgia, la possibilità che possa recidivare *in loco* è dell'1-2% (6) e la ripresa di malattia a carico del rene controlaterale è appena dell'1.2% ad un *follow-up* mediano di 5.2 anni (9). Per quanto riguarda, invece, la possibilità di metastasi a distanza, ad un *follow-up* mediano di 35 mesi (*range* 0-221,4 mesi), è uguale a 0 per masse

< 2 cm; all'1.2%, per quelle fra 2-3 cm; al 3.9%, per quelle fra 3-4 cm; infine, all'11.7%, fra 4-7 cm (10). Di conseguenza, pur non essendoci ad oggi in letteratura risultati a lungo termine di grandi studi randomizzati, si ritiene di poter condividere l'orientamento delle Linee Guida Europee sulla possibilità di effettuare una sorveglianza meno intensiva.

Quindi, un protocollo di monitoraggio dopo sola chirurgia di piccole masse renali potrebbe prevedere:

Protocollo di sorveglianza per piccole masse renali (basso rischio di recidiva):

- visita clinica ogni 6 mesi
- dosaggio della creatinina sierica ed altri parametri di funzionalità renale ogni 6 mesi
- ecografia dell'addome a 3 e 6 mesi dall'intervento
- TC dell'Addome-Torace (in alternativa RX torace) annuale

Questo protocollo rende attuabile una sorveglianza post-chirurgica a lungo termine che, se eseguita con il moderno *imaging* (11), è capace di ridurre significativamente i costi dopo i primi 5 anni di *follow-up*.

Fattori di riferimento nella pianificazione di un regime di sorveglianza dopo chirurgia

Un regime di sorveglianza dopo trattamento di un carcinoma renale si basa essenzialmente su precisi fattori prognostici (12) (vedi cap. 3). Fattori *anatomici* sono le dimensioni del tumore primitivo e la sua estensione, segnatamente all'invasione del grasso perirenale e del seno renale (13), l'invasione della ghiandola surrenalica, l'interessamento venoso, le metastasi a distanza e, soprattutto, l'interessamento linfonodale. Per quest'ultimo, tuttavia, è doveroso sottolineare che in nessuna linea guida sono specificate sia la necessità che l'estensione della linfadenectomia. Forse, nella formulazione di protocolli di terapia adiuvante coi nuovi costosi farmaci a bersaglio molecolare, potrebbe essere opportuno proporla quale utile fattore prognostico, da introdurre a pieno titolo nelle linee guida, specificandone l'estensione. Fra i fattori *istologici* si annoverano il grado secondo Fuhrman, il

sottotipo istologico (14), la trasformazione sarcomatoide, la necrosi cellulare, l'invasione della via escrettrice. Molto importanti sono i fattori *clinici* quali il sesso, il *Performance Status* (PS), la sintomatologia, la cachessia, il conteggio delle piastrine. Molto lunga e sempre in espansione è la lista dei fattori *molecolari* quali gli agenti inducibili dall'ischemia e fra tutti l'anidraasi carbonica IX (CAIX) e il VEGF, il Ki-67, i regolatori del ciclo cellulare, i fattori di adesione cellulare ed altri. I fattori molecolari, comunque, pur destinati ad avere in un imminente futuro un sempre crescente ruolo, attualmente non vengono comunemente impiegati nella pratica clinica. Essi trovano spazio solo nella ricerca di base o in alcuni innovativi protocolli terapeutici.

Di recente, grande rilievo si sta attribuendo al rapporto fra la risposta sistemica infiammatoria verso la proliferazione tumorale e la mortalità cancro-specifica. Alcuni studi suggeriscono che la VES può predire la sopravvivenza di questi malati, allo stesso modo dei livelli sierici della proteina C reattiva (PCR) (15). Questi ultimi sono correlati con la produzione di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e possibilmente, con la progressione del tumore. Valori di PCR basali compresi fra 4.1 e 23 mg/l conferivano un aumento del rischio di morte per RCC 5.2 volte maggiore, mentre pazienti con PCR > 23 mg/l aveva un rischio aumentato di 11 volte. Ancora, aggiungendo la PCR al sistema di *staging* integrato della UCLA l'accuratezza predittiva aumentava del 3.7% ($p < 0.001$).

Il follow-up nel primo periodo post-chirurgico

E' il periodo riservato al controllo delle immediate sequele dell'intervento primario del tumore renale.

Una prima valutazione, tuttavia, deve avvenire a 4-6 settimane e deve includere:

1. attenta anamnesi ed esame fisico completo per escludere conseguenze dell'intervento chirurgico o del trattamento primario, controllo della ferita chirurgica o delle porte laparoscopiche per escludere deiscenze o raccolte ascessuali. Particolare attenzione va riservata allo stato dell'apparato gastroenterico dopo chirurgia transaddominale;
2. dosaggio della creatinina sierica per valutare la funzione del rene residuo (16). Qualora si sia eseguita una chirurgia *nephron-sparing*, sarebbe indicato eseguire una *clearance* della creatinina. Questa sarebbe da eseguire in tutti i pazienti da sottoporre a

- trattamento chirurgico allo scopo di avere un *baseline*. Solo in questa maniera è possibile avere una misura precisa della quota residua di nefroni funzionanti;
3. dosaggio della emoglobina per valutare il ripristino delle perdite ematiche intra e peri-operatorie;
 4. l'esame delle urine può essere necessario per la lettura del peso specifico e del sedimento, soprattutto nei soggetti con cristalluria: un'eccessiva concentrazione delle urine, in regimi dietetici non controllati e/o non finalizzati alla prevenzione della calcolosi, può innescare meccanismi di aggregazione di micro calcoli;
 5. anche l'urinocoltura al primo controllo è indispensabile, soprattutto in una popolazione di pazienti prevalentemente anziana, in cui già esistono le condizioni anatomiche per favorire un'infezione delle vie urinarie: nella donna, la brevità dell'uretra e nell'uomo, l'ipertrofia prostatica. Non si deve, inoltre, trascurare il dato che in ogni paziente sottoposto a chirurgia radicale o parziale del rene è stato posizionato un catetere vescicale durante l'intervento. Il tempo della sua permanenza è strettamente correlato all'insorgenza di infezioni e, a distanza, sequele organiche come le stenosi uretrali nell'uomo;
 6. ripetere la fosfatasi alcalina, se elevata prima dell'intervento. L'aumento o la persistenza di valori aumentati dopo la chirurgia deve far pensare alla presenza di metastasi o alla persistenza di malattia, localmente, ma anche a metastasi epatica o a sindrome paraneoplastica. Una sua associazione, invece, con dolori ossei è fortemente sospetta per una localizzazione ossea della malattia;
 7. nei soggetti anziani, sottoposti a nefrectomia radicale secondo Robson (17), con asportazione del surrene, per una contestuale e misconosciuta patologia a carico del surrene controlaterale è possibile che si realizzi una condizione di insufficienza cortico-surrenalica. Questa può manifestarsi, in maniera subdola, solo con un non giustificabile persistente stato febbrile.
- La somministrazione di basse dosi di cortisone, anche solo nel primo periodo peri-operatorio, può essere risolutiva.

Determinazione delle classi di rischio

Com'è noto, la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma renale si basa tradizionalmente sullo stadio patologico e sul grado istologico della neoplasia. Tuttavia, altri fattori prognostici sono stati introdotti per meglio definire le classi di rischio di recidiva di malattia allo

scopo di ritagliare un tipo di *follow-up* più o meno intensivo e che, soprattutto, meglio rispetti il rapporto costo/beneficio nel lungo tempo. Come per altri tumori, utilizzando molte di queste variabili sono stati disegnati sistemi di punteggio ed algoritmi per stratificare i pazienti in 3 classi: basso, intermedio ed alto rischio. Le indagini e, soprattutto, il *timing* della loro esecuzione sono differenti per ciascun gruppo. Un esempio di questo *scoring system* è quello proposto dalla Mayo Clinic nel 2002 (18,19), validato sia su una serie di pazienti europei (20), che ad un'ulteriore verifica da parte dello stesso gruppo della Mayo Clinic (21). Nel modello prognostico della Mayo si prendono in considerazione alcune caratteristiche anatomo-cliniche della neoplasia renale quali lo stadio tumorale, il grado istologico, le dimensioni e la presenza di necrosi che concorrono alla determinazione dello *Scoring System*: *SSIGN score (Stage, Size, Grading, Necrosis)*. Detto *score* si riferisce esclusivamente a pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare e sottoposti a nefrectomia radicale (Tabella 1). Tale *SSIGN score* si è rivelato il più attendibile nella previsione della sopravvivenza cancro-specifica ed è quello adottato nelle Linee Guida della Società Europea di Urologia (22) da ritenere, attualmente, il migliore strumento di previsione della sopravvivenza cancro-specifica nel carcinoma renale a cellule chiare.

Tabella 1 Punteggio per predire metastasi dopo nefrectomia radicale in pazienti con RCC secondo il Mayo Clinic System (19)

<i>Caratteristiche</i>		<i>Punteggio</i>
<i>Tumore primitivo:</i>	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3-pT4	4
<i>Dimensioni:</i>	< 10 cm	0
	> 10 cm	1
<i>Localizzazione linfonodale:</i>	pNx/pN0	0
	pN1-pN2	2
<i>Grado nucleare:</i>	1-2	0
	3	1
	4	3
<i>Necrosi tumorale:</i>	assenza	0
	presenza	1

In accordo con il *Mayo Clinic Scoring System*, si possono stratificare quindi i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale secondo Robson in 3 gruppi di rischio:

Gruppo 1 (basso rischio/ buona prognosi)

Punteggio 0-2

Gruppo 2 (rischio intermedio/ prognosi intermedia)

Punteggio 3-5

Gruppo 3 (alto rischio – cattiva prognosi)

Punteggio > 6

E' stata valutata la percentuale di rischio di metastasi stratificata per classe di rischio secondo il *Mayo Clinic Scoring System* ad 1-3-5-10 anni (19). Per il gruppo a basso rischio è, rispettivamente, di 0.5, 2.1, 2.9, 7.5%; per il rischio intermedio 9.6, 20.2, 26.2, 35.7%; per l'alto rischio, infine, 42.3, 62.9, 68.8, 76.4%.

Le probabilità di sopravvivenza cancro-specifica stratificata per le suddette classi di rischio sono indicate nella Tabella 2.

Tabella 2 Sopravvivenza per gruppo di rischio

<i>Gruppo</i>	<i>Sopravvivenza a 48 mesi (%)</i>	<i>OR</i>
1	90.4	0.11
2	72.2	0.32
3	39.1	1.00

p = 0.001

La sorveglianza e gli esami per ciascun gruppo di rischio sono:

Gruppo 1 - pazienti a basso rischio di recidiva:

1. anamnesi, esame clinico completo ed esami di laboratorio annualmente;
2. TAC torace per 5 anni;
3. TAC addomino-pelvica al secondo ed al quarto anno.

Gruppo 2 - pazienti a rischio intermedio di recidiva:

1. anamnesi, esame fisico e di laboratorio ogni 6 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino a 10 anni;
2. TAC torace ogni 6 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino ai 10 anni;
3. TAC addomino-pelvica annualmente per i primi 2 anni, quindi ogni 2 anni fino a 10 anni.

Gruppo 3 - pazienti ad alto rischio di recidiva:

1. anamnesi, esame fisico ed esami di laboratorio ogni 6 mesi per 3 anni, quindi annualmente fino a 10 anni;
2. TAC torace ogni 6 mesi per 3 anni, quindi annualmente fino a 10 anni;
3. TAC addomino-pelvica ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente fino a 5 anni, quindi ogni 2 anni fino a 10 anni.

Altre indagini strumentali

In caso di comparsa di sintomatologia dolorosa ossea o in caso di persistenza di livelli sierici elevati della fosfatasi alcalina dopo nefrectomia è opportuno eseguire una scintigrafia ossea *total body* ed, in caso di positività, completare con indagini morfologiche quali la Risonanza Magnetica Nucleare del segmento osseo interessato. E' buona norma accertare istologicamente con biopsia la natura della lesione e trattarla nel modo più aggressivo possibile, soprattutto quando è di piccole dimensioni e singola.

BIBLIOGRAFIA

1. Klatte T, Lam JS, Shuch B, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Surveillance for renal cell carcinoma: why and how? When and how often? *Urol Oncol* 2008; 26(5):550-4
2. Froehner M, Manseck A, Lossnitzer A, Wirth MP. Late local and pulmonary recurrence of renal cell carcinoma. *Urol Int* 1998; 60(4):248-50
3. Huang WC, Levery AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:735
4. Collins S, McKiernan J, Landman J. Update on the epidemiology and biology of renal cortical neoplasms. *J Endourol* 2006; 20(12):975-8
5. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006 Feb; 175(2):425-31 Review
6. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME and Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006; 97:939
7. Karayiannis A, Varkarakis I, Chort M, Alivizatos G and Fragiskos S. Multifocality of renal cell tumors is a factor to consider before performing a partial nephrectomy. *Anticancer Res* 2002; 22:3103
8. Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Cheville JC, Blute ML. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* 2004 Sep; 64(3):462-7
9. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005; 391-394
10. Hill JR, Kagiwada MA, Huang WC, Coleman JA, Russo P. Minimal metastatic disease in resected malignant renal cortical tumors < 3cm. *J Urol* 2007; 177(4) Suppl AUA Annual Meeting Program Abstracts - Abstract 906:300-301

11. Russo P. "Editorial comment" - "The prevalence of malignancy in satellite renal lesions and its surgical implication during nephron-sparing surgery". *J Urol* 2007 Nov; 178(5):1892-5 discussion 1895 Epub 2007 Sep 17
12. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173(6):1853-1862
13. Grignon D, Paner GP. Renal cell carcinoma and the renal sinus. *Adv Ant Pathol* 2007 Mar; 14(2):63-8
14. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Talle A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2763-2771
15. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, Jelders C, Perrotte P, Gallina A, Tostain J, Patard J-J. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007; 110(6):1241-1247
16. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000 Dec; 75(12):1236-42
17. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101(3):297-301
18. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168:2395-400
19. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Frank I, Know ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7):1663-1671
20. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalieri S and Artibani W. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific

- survival using a european series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175:1235-9
21. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol* 2007; 177:477
 22. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Guidelines on renal cell carcinoma. In *European Association of Urology Guidelines* 2007; 25-28

9.0 ALGORITMI DAGNOSTICO-TERAPEUTICI

9.1 Diagnosi e stadiazione

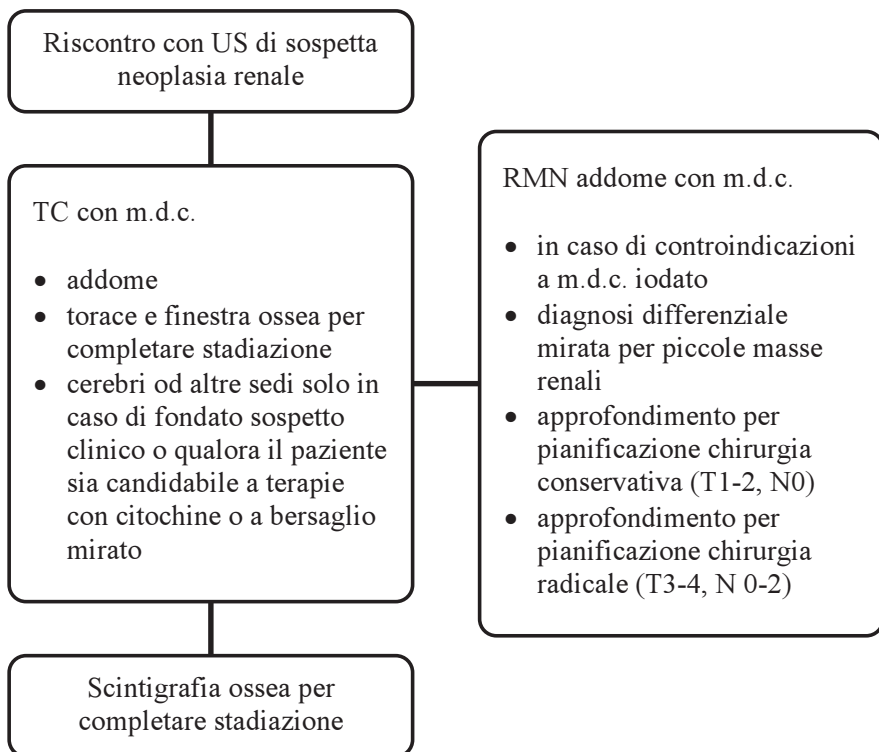
I progressi diagnostici e terapeutici di recente introdotti nella pratica clinica hanno consentito, ad oggi, una riduzione della mortalità per RCC, a fronte però di un globale aumento di incidenza, a livello mondiale, come i dati epidemiologici dimostrano (1).

Un *trend* di diminuzione della mortalità è in parte sicuramente riconducibile ad una diagnosi di lesioni, in stadio sempre più precoce. Questo dato è coerente con una progressiva anticipazione diagnostica, ottenuta grazie alla maggiore sensibilità delle moderne e più raffinate tecniche radiologiche (2). Infatti, la maggioranza dei tumori viene attualmente diagnosticata mediante ultrasonografia (US) o tomografia computerizzata (TC), spesso eseguite per vari motivi clinici, in assenza di sintomatologia urologica.

Ad oggi comunque la TC, effettuata con un protocollo di esecuzione appropriato, deve essere considerata il *gold-standard* per valutare la definizione locale della massa ed eventuali localizzazioni a distanza (3,4). La RMN dell'addome deve essere considerata come tecnica complementare alla TC multistrato.

La RMN con l'utilizzo del m.d.c. può risultare spesso utile per dirimere in diagnosi differenziale di piccole masse renali di natura benigna (oncocitomi, angiomiolipomi, cisti complicate ecc.), per pianificare interventi conservativi, cercando di stabilire l'interessamento del tessuto adiposo perirenale e/o del surrene o per programmare interventi chirurgici ampi, per la presenza di malattia localmente avanzata o con trombosi della vena cava inferiore (5,6).

La scintigrafia ossea viene impiegata per la ricerca di lesioni metastatiche a carico dell'apparato scheletrico, mentre la PET con FDG non trova applicazioni routinarie per l'alto numero di falsi negativi e la bassa sensibilità della metodica in questo tipo di neoplasia (vedi algoritmo) (7,8).

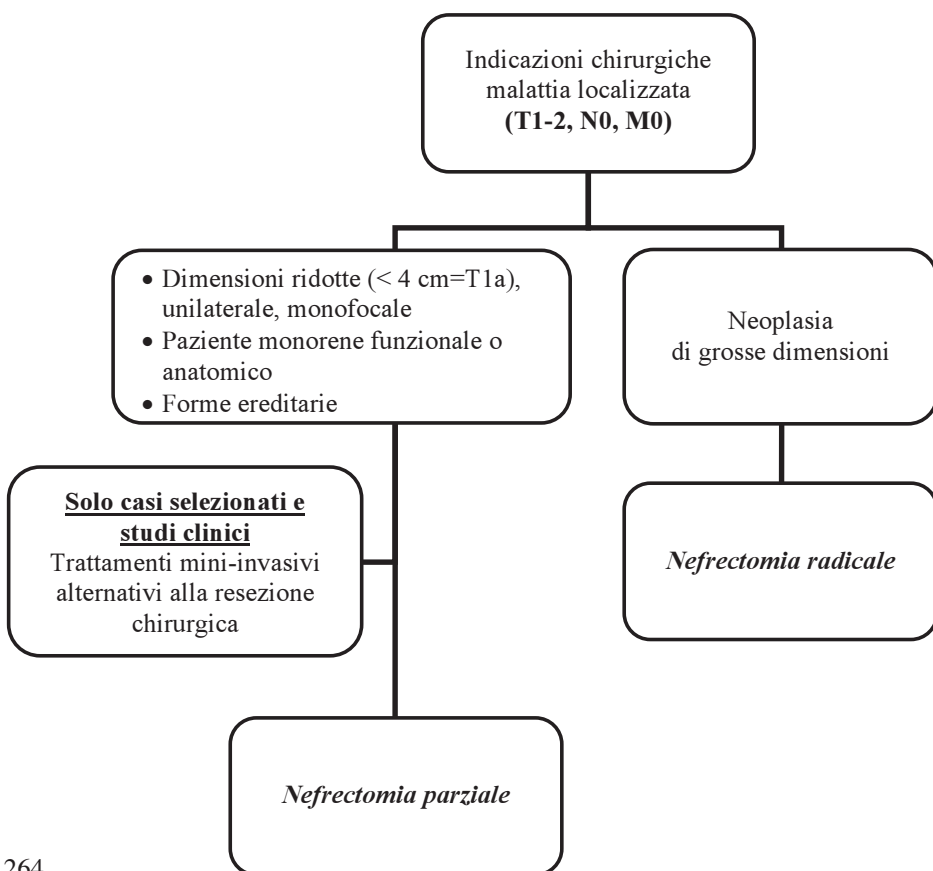


9.2 Terapia della malattia localizzata (T1-2, N0, M0)

La malattia, se diagnosticata in fase localizzata, risulta ad oggi suscettibile di differenti opzioni chirurgiche (9).

Nell'algoritmo seguente, è proposto, in base all'attuale TNM, uno schema delle nuove possibilità di trattamento con tecniche mini-invasive e chirurgia *nephron-sparing*.

Come già ribadito nei precedenti capitoli, il Gruppo di Studio di queste Basi Scientifiche Linee Guida auspica che l'attuale classificazione dimensionale TNM possa essere rivisitata ed affinata per consentire un più corretto inquadramento prognostico e terapeutico dei pazienti (10).



9.3 Terapia della malattia localmente avanzata (T3-4, N0-2, M0)

La prognosi e l'approccio terapeutico dei pazienti affetti da malattia localmente avanzata risultano controversi. La definizione di "malattia localmente avanzata", infatti, si applica a pazienti con caratteristiche eterogenee di estensione locale. In particolare, lo stadio T3 identifica pazienti con neoplasia renale infiltrante il grasso peri-renale, il seno renale, il surrene, l'asse vascolare venoso; tutte condizioni che diversamente si correlano con l'impegno chirurgico (che può risultare estremamente dissimile) e con la sopravvivenza del paziente (11).

I diversi approcci chirurgici per la nefrectomia radicale e la dissezione linfonodale sono stati discussi, nei singoli capitoli, in maniera esaustiva ed approfondita. Dalle revisioni della letteratura, l'attuale suddivisione del TNM, che identifica come pN1 (coinvolgimento metastatico in un solo linfonodo) e pN2 (più di un linfonodo), non correla appieno con la sopravvivenza dei pazienti (12,13).

Mentre per quanto riguarda l'approccio terapeutico al T si rimanda, oltre che alle considerazioni contenute nei singoli capitoli, anche all'esperienza ed alle *facilities* a disposizione dei singoli operatori, per quanto riguarda l'indicazione alla linfoadenectomia retroperitoneale estesa si rimanda alla tabella seguente.

Linfadenectomia retroperitoneale

Razionale per l'esecuzione routinaria

- Maggiore accuratezza dello *staging*, **5% di falsi negativi e 58% di falsi positivi**, se la stadiazione è solo radiologica (TC o RNM).
- Miglior sopravvivenza (inversamente proporzionale al numero di linfonodi rimossi).
- Riduzione delle recidive locali (peraltro già < 3%).
- Marginale aumento della morbidità.

Estensione

- Linfonodi paraaortici e paracavali dalla biforcazione aortica ai pilastri diaframmatici: **almeno 13 linfonodi asportati** (l'incidenza di metastasi aumenta col numero dei linfonodi asportati).

9.4 Malattia metastatica

La recente introduzione nella pratica clinica dei farmaci a bersaglio mirato ha rivoluzionato l'approccio terapeutico ad una neoplasia che fino a pochi anni or sono era considerata "orfana".

I risultati degli ampi studi clinici di fase III pubblicati di recente devono essere, però, ancora recepiti con una certa cautela (14-18,21).

Innanzitutto, va rilevato che gli studi con i nuovi farmaci hanno utilizzato come comparatore il placebo (nei pazienti pre-trattati con citochine o con inibitori delle tirosin-chinasi) ovvero l'interferone (in prima linea), ma nessuno ha impiegato l'IL-2, il farmaco che, da solo o in combinazione con altre citochine e/o la chemioterapia, ha rappresentato per anni il trattamento di scelta per il carcinoma renale in fase metastatica.

A questo riguardo, è doveroso ricordare che con l'uso di IL-2 è stato possibile ottenere, soprattutto quando utilizzata ad alte dosi per via e.v. a bolo, risposte complete di malattia, che sono state mantenute nel tempo (cosiddetti "lungo-sopravvivenenti") (22).

A questa obiezione, gli *opinion leaders*, che hanno coordinato i principali studi commissionati dall'FDA alle case farmaceutiche per la registrazione dei nuovi farmaci bersaglio mirati, hanno risposto osservando che non esistono studi randomizzati di confronto con placebo, in grado di evidenziare l'efficacia di IL-2 in maniera definitiva. In particolare, anche alcuni studi su larga scala, come gli studi *Cancer Renal Cytokine* [CRECY] ed il *Programme Etude Rein Cytokines* [PERCY-Quattro] condotti in Francia, che hanno cercato di confrontare l'IL-2, l'IFN con il Medrossiprogesterone Acetato, utilizzato al posto del placebo, pur avendo dimostrato l'attività di IL-2, soprattutto in termini di risposte obiettive, quando impiegata in combinazione con l'IFN, non ne hanno evidenziato un'efficacia superiore in termini di prolungamento significativo della sopravvivenza (23,24).

In realtà, i risultati di questi studi non tengono conto del fatto che il valore terapeutico dell'IL-2 è stato testato in una popolazione di pazienti (definibile a rischio intermedio od alto, secondo i criteri di Motzer) che non è particolarmente responsiva al trattamento con citochine.

Oggi, invece, esiste la possibilità di selezionare a priori i pazienti che possono beneficiare maggiormente di questo tipo di trattamento con

citochine, sulla base di semplici parametri clinici e bio-umoralì o dei livelli tissutali di CAIX (25).

Da ultimo, bisogna rilevare che negli studi del gruppo francese l'effetto della terapia con IL-2 sulla sopravvivenza è stato probabilmente diluito dalla possibilità di *cross-over* a progressione tra le diverse braccia di trattamento. Ciò spiegherebbe, per esempio, perché lo studio PERCY-Quattro non sia riuscito ad evidenziare la superiorità del trattamento con IFN rispetto al trattamento con MPA, in contrasto con quanto evidenziato in precedenza, in particolare nello studio del MRC (26).

Infine, va ricordato che gli studi randomizzati che hanno confrontato il trattamento con IL-2 ad alte dosi con *schedule* a più basso dosaggio e/o per via sottocutanea, pur confermando la superiorità del trattamento con le alte dosi, hanno evidenziato risultati favorevoli, comprese alcune risposte complete durature, anche con le dosi più basse somministrate sottocute (27).

Inoltre, è giusto rammentare che, pur mancando studi di confronto, la somministrazione di IL-2 per infusione continua è l'unico schema tutt'ora autorizzato *in label* per il trattamento del carcinoma renale metastatico, in virtù dei risultati ottenuti che sono pressoché comparabili a quelli raggiunti con l'IL-2 ad alte dosi in bolo.

Per tutte le considerazioni che sono state espone, nel trattamento di prima linea dei pazienti a migliore prognosi, appare quantomeno legittimo prospettare, quale alternativa alle nuove terapie, il trattamento con IL-2.

Questa strategia, sebbene nelle linee guida NCCN sia contemplata solo con l'utilizzo di alte dosi per via endovenosa, per le motivazioni prima espone può ragionevolmente essere impostata come trattamento in monoterapia per infusione o sottocute in combinazione con IFN (27).

Oltre che dalla scelta di un comparatore probabilmente "subottimale", i risultati degli studi di fase III con i nuovi farmaci antiangiogenici o con inibitori di tirosin-chinasi o di m-TOR sono in qualche modo messi in discussione dalla difficoltà di confronto per i seguenti motivi:

- 1) gli studi sono stati condotti in sottogruppi di pazienti a prognosi diversa;
- 2) nel braccio di controllo con IFN, i diversi studi hanno usato dosi e schemi diversi con ovvie ripercussioni sulla tolleranza e sugli effetti collaterali;

- 3) confrontando gli studi anche nell'ambito dello stesso *setting* di pazienti (ad esempio, trattamento di prima linea per malattia metastatica), sono stati previsti *end-point* primari diversi (PFS od OS);
- 4) in alcuni casi, l'arruolamento negli studi è stato interrotto sulla base dei risultati di analisi *ad-interim* basate su *end-point* secondari, rendendo difficile valutare poi i risultati dello studio alla luce dell'*end-point* primario, anche per l'effetto confondente dell'eventuale *crossover*;
- 5) alcuni risultati emergono comunque da analisi *post-hoc* e di sottogruppo.

La tabella ha lo scopo di riassumere, in maniera chiara, i tratti essenziali dei diversi studi in relazione anche alle osservazioni di cui sopra.

<i>TRIAL</i>	<i>Sanitinib Vs IFN (15,19)</i>	<i>Bevacizumab+IFN vs IFN (A1/OREN) (14)</i>	<i>Bevacizumab+IFN vs IFN (CALGB90206) (17)</i>	<i>Temsirolimus vs IFN vs Temsirolimus+IFN (18)</i>	<i>Sordafenib vs Placebo (TARGET) (16)</i>	<i>Everolimus vs Placebo (RAD001) (20)</i>
Linea di trattamento	1° linea	1° linea	1° linea	1° linea	2° linea (dopo citochine)	2° linea (dopo TKI)
Istologia	Istologia prevalente a cc chiare	Istologia prevalente a cc chiare	Presenza di componente a cc chiare	80%: istologia a cellule chiare 20%: altre istologie	Istologia a cc chiare	Istologia a cc chiare
Osservazioni Altri requisiti	Per lo più a prognosi buona (36%) o intermedia (57%)	Per lo più a prognosi buona (27%) o intermedia (56%). Obbligatoria nefrectomia.	Per lo più a prognosi buona (26%) o intermedia (64%).	Pazienti a prognosi sfavorevole	Per lo più a prognosi buona o intermedia	Tutti i gruppi prognostici
Dose IFN	9 MU x 3vv/sett.	9 MU x 3vv/sett	9 MU x 3vv/sett	Monoterapia: 3 MU x 3vv/sett (incrementi fino 18MU x 3vv/sett) Combinazione: 3 MU x 3vv/sett (incrementi fino 6 MU x 3vv/sett)	NA	NA
End point primario	PFS	OS	OS	OS	OS	PFS
N° di pazienti	750	649	732	626	903	410
Risposta Obiettiva %	39 vs 8 p<0.000001	31 vs 13 p = 0.0001	25.5 vs 13.1 p < 0.0001	8.6 (I) vs 4.8 (I) vs 8.1 (I+T)	10 vs 2	1 vs 0
Controllo malattia (CR+PR+SD)	79 vs 55 p<0.001	79 vs 63 p = 0.0001	NR	32.1(I) vs 28.1 (I+T) vs 15.5 (I) p < 0.001 e p= 0.002 rispettivamente	84 vs 55	64 vs 32
PFS (Mediana) HR	11 vs 5 0.415 p<0.000001	10.2 vs 5.4 0.63 p = 0.0001	8.5 vs 5.2 0.71 p < 0.0001	5.5 (I) vs 4.7 (I+T) vs 3.1 (I)	5.5 vs 2.8	4.0 vs 1.9
OS (Mediana) HR	26.4 vs 21.8 0.821 p 0.0510	NR vs 19.8 0.79 p 0.067	NR	7.3 (I) vs 10.9 (I) vs 8.4(I+T) 0.73(I) - 0.96(I+I) p = 0.08(T) - 0.70 (I+I)	0.51 p<0.001 19.3 vs 15.9	0.30 p<0.001 NR vs 8.8
Interim analisi	Crossover	Unblinding e crossover	Unblinding e cross (parziale)	-	Unblinding e crossover	Crossover a progressione

NR: dato non ancora raggiunto/disponibile NA: dato non applicabile NS: non significativo

Di seguito, è proposta una tabella che rispecchia le diverse opzioni di trattamento, in base alle attuali evidenze scientifiche e alla prescrivibilità dei farmaci attualmente autorizzati all'uso per il trattamento del carcinoma renale.

La scelta per il singolo paziente deve essere ovviamente orientata non solo dai requisiti della malattia, ma anche dalle caratteristiche cliniche e anamnestiche del paziente (comorbidità, eventuali controindicazioni relative o assolute) e, da ultimo, dall'esperienza e dalle *facilities* terapeutiche con i singoli trattamenti, per esempio, IL-2 per infusione continua.

<i>Regime</i>	<i>Pazienti</i>	<i>Terapia consigliata</i>	<i>Alternative</i>
<i>1° linea</i>	Rischio basso o intermedio Alto rischio	Beva+IFN (mixed) Sunitinib Temsirolimus (≤ 65 anni; non a cellule chiare)	Citochine (IL-2+/-IFN) WW
<i>2° linea</i>	Precedente terapia con TKIs Precedente terapia con Citochine Precedente terapia con Inibitore mTor	Everolimus Sorafenib (rischio basso/int.) Chemioterapia (?)	Uso sequenziale di TKIs Sunitinib Temsirolimus Best supportive care

Problemi aperti

La scelta di un eventuale trattamento per il carcinoma renale metastatico non può prescindere dalla

- valutazione dell'aggressività biologica e temporale della malattia (metastasi sincrone o metacrone);
- accurata stadiazione delle sedi coinvolte (metastasi singole o multiple e loro potenziale resecabilità);
- speranza di vita del paziente;

- presenza di situazioni di comorbidità che potrebbero predisporre il paziente a tossicità di grado elevato o persino letale nei diversi trattamenti.

In tutti i casi, è opportuno che la scelta terapeutica divenga sempre più il frutto della collaborazione e del confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi di questi pazienti, indipendentemente dalla potenzialità delle singole misure terapeutiche.

Terapie di supporto

Nei pazienti con malattia avanzata, già metastatica in sedi multiple, la palliazione talvolta diventa l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto nei pazienti in età avanzata, sintomatici o affetti da comorbidità importanti.

Infatti, non bisogna dimenticare che una porzione non trascurabile dei pazienti, cui viene diagnosticata una neoplasia renale metastatica, può presentare uno stato di salute già così compromesso e un *Performance Status* (PS) così scadente, che la migliore opzione terapeutica rimane un'adeguata terapia palliativa, antalgica e di supporto, senza velleità di trattamenti chirurgici, biologici o citotossici.

Farmaci che possono risultare appropriati per controllare i sintomi della malattia avanzata possono essere i corticosteroidi, il medrossiprogesterone acetato o i difosfonati, a seconda delle diverse situazioni cliniche del paziente (28,29).

Rimane da considerare nel singolo caso l'appropriatezza di un'eventuale radioterapia a scopo antalgico in pazienti fortemente sintomatici (ad esempio, a livello di metastasi ossee), dove l'approccio farmacologico può non risultare sufficiente (30).

Attenta sorveglianza

Una situazione diversa, in cui conviene comunque soprassedere e non instaurare provvedimenti terapeutici aggressivi, si propone in taluni pazienti classificati a basso rischio secondo Motzer quando, per meccanismi in gran parte sconosciuti, la malattia ha instaurato una sorta di equilibrio di forze e tolleranza nell'organismo-ospite ed è spesso confinata a poche lesioni polmonari.

Una gran mole di evidenze, difatti, suggerisce che il sistema immunitario può portare a questa sorta di equilibrio, talvolta con documentate regressioni di malattia (31).

In questi pazienti, in cui di solito si verifica nel lungo periodo una documentata stabilità delle metastasi ed una pressoché completa assenza di sintomi, può essere appropriato considerare una condotta attendistica, dilazionando l'eventuale trattamento alla progressione strumentale o alla comparsa di sintomi disturbanti. Per questi selezionati pazienti è consigliabile, a tutt'oggi, la scelta di una politica di attenta sorveglianza (*watchful waiting*), senza ulteriori provvedimenti.

Nephrectomia nella Malattia Metastatica

Circa il 25-30% dei pazienti affetti da carcinoma renale presenta metastasi sincrone alla diagnosi.

La nefrectomia rientra, di fatto, nelle terapie palliative da proporre al paziente nel caso di ematuria persistente, dolori non controllati, sindromi paraneoplastiche, non altrimenti emendabili come eritrocitosi, ipertensione severa, ipercalcemia.

Inoltre, la nefrectomia è una scelta ragionevole, anche al di fuori delle precedenti indicazioni, nei pazienti candidati al trattamento con citochine. Due studi, prospettici e randomizzati (SWOG 8949 e EORTC 30947) hanno dimostrato un modesto, ma statisticamente significativo, incremento in termini di sopravvivenza globale e tempo alla progressione di malattia, nel gruppo di pazienti avviati a nefrectomia, prima di una terapia con citochine (32-34). Le critiche mosse ai fautori di quest'approccio vertono per lo più sulla morbidità e le possibili complicanze post-chirurgiche.

A tutt'oggi, non esistono invece dati a supporto dell'utilità della nefrectomia nei pazienti candidati al trattamento di prima linea con inibitori delle tirosin-chinasi o con il Bevacizumab.

Anche in questo caso, tuttavia, l'approccio chirurgico citoriduttivo sul tumore primitivo potrebbe essere d'aiuto, consentendo la corretta identificazione dell'istologia tumorale.

Infine, non bisogna dimenticare che esistono segnalazioni in letteratura di regressione spontanea delle metastasi (a livello polmonare) dopo nefrectomia a scopo citoriduttivo (35).

La nefrectomia sembrerebbe pertanto consigliabile in tutti i pazienti con buon *performance status*, assenza di comorbidità e controindicazioni al trattamento chirurgico, magari candidabili a resezione sincrona o successiva delle metastasi, seguita da un adeguato periodo di osservazione (due mesi), indipendentemente dalla scelta del successivo approccio terapeutico, sia esso basato

sull'impiego di citochine oppure sull'utilizzo di inibitori di tirosin-chinasi.

Infine, si attendono ulteriori conferme dall'impiego di una terapia a scopo neoadiuvante, che preveda l'utilizzo dei nuovi farmaci biologici.

Metastasi Metacrone Resecabili

Diversi studi sulla chirurgia delle metastasi metacrone dimostrano le potenzialità curative di questa metodica.

Fattori prognostici favorevoli sono: un lungo intervallo di tempo intercorso dalla nefrectomia (> 24 mesi); l'istologia a cellule chiare; sede esclusivamente polmonare; la metastasi unica (oppure in numero limitato e completamente resecabili, in assenza di linfonodi mediastinici coinvolti) (35,36). In questo sottogruppo di pazienti, sono state, infatti, riportate sopravvivenze a 5 anni superiori al 50%. Come già verificato dopo nefrectomia, allo stesso modo dopo metastasectomia, ad oggi non esiste alcuna dimostrazione certa di beneficio della terapia adiuvante post-chirurgica.

Neanche l'IL-2 ad alte dosi bolo, nonostante la comprovata attività terapeutica nella malattia metastatica, se pure in un piccolo studio randomizzato chiuso prematuramente, è riuscita a dimostrare dopo metastasectomia polmonare alcun impatto significativo sulla speranza di vita rispetto al braccio di osservazione (37).

Metastasi Cerebrali

Il primo intento è naturalmente la palliazione dei sintomi: cefalea, nausea, vomito (sintomi da ipertensione endocranica); deficit neurologici focali; epilessia; alterazioni dello stato mentale quali depressione e letargia; sintomi da compromissione vascolare (attacco ischemico transitorio, ictus, infarcimento emorragico). Dopo aver avviato una terapia antiedemigena ed antiepilettica, bisogna riunire collegialmente Neurologo, Radiologo, Neurochirurgo, Radioterapista ed Oncologo per valutare se sussista la possibilità di un trattamento oncologico, alla luce anche delle possibili alternative terapeutiche. Il trattamento locale, attualmente, può essere neurochirurgico, radioterapico o radiochirurgico, eventualmente integrato a livello sistemico dai nuovi agenti biologici.

Il trattamento radiochirurgico con Gamma Knife, che consente di somministrare su una lesione, purché molto piccola, alte dosi di raggi gamma in modo estremamente preciso, preservando le strutture

cerebrali circostanti, viene proposto solo in pazienti selezionati, dopo aver valutato la coesistenza di malattia sistemica, sia ai pazienti con lesione singola, in alternativa all'intervento chirurgico, che ai pazienti con più lesioni, in alternativa o insieme alla radioterapia frazionata panencefalica (38). È bene specificare che il trattamento delle metastasi cerebrali è solo una fase del piano terapeutico di un paziente oncologico.

Tuttavia, bisogna considerare i possibili rischi legati all'impiego dei nuovi farmaci TKI nei pazienti con metastasi cerebrali. Un'esperienza riportata in letteratura su dati retrospettivi riporta, infatti, un'alta incidenza di emorragia cerebrale fatale (7%). Questi risultati, chiaramente, non sono confrontabili con quelli ricavati dai maggiori studi registrativi, dove la presenza di metastasi a livello cerebrale era considerata un criterio di esclusione (39).

Lo studio in questione merita sicuramente ulteriori conferme, trattandosi di una casistica limitata a soli 67 pazienti trattati a scopo compassionevole, dove i risultati sono in parte chiaramente disomogenei per eventuali terapie concomitanti o precedenti (ad esempio, chemioterapia, immunoterapia, radioterapia panencefalica) ed in parte, sono compromessi da un non adeguato controllo con farmaci antiipertensivi della pressione sistolo-diastolica.

Valutazione della Risposta Terapeutica ai Trattamenti Biologici e Nuove Tossicità

Con il crescente utilizzo dei nuovi farmaci biologici, è emersa l'inadeguatezza dei consueti criteri di valutazione della risposta (criteri RECIST), che si basa su parametri dimensionali, riduzione od aumento, delle masse tumorali misurabili.

In molti pazienti, infatti, si dimostra una stabilizzazione dimensionale della malattia e, non raramente, addirittura un lieve aumento dei diametri, che si accompagna tuttavia a cavitazione delle lesioni, con evidenti aree di necrosi od emorragia al proprio interno. Questa evenienza deve essere correttamente interpretata piuttosto come risposta ai trattamenti, pur sfuggendo ai criteri RECIST, e deve essere segnalata nei referti radiologici per consentire che, più appropriatamente, la terapia sia proseguita piuttosto che interrotta.

I trattamenti biologici non sono immuni da effetti collaterali.

In particolare, gli inibitori *multitarget* dei recettori ad attività tirosin-chinasica possono interagire con i recettori per il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), per il fattore di

crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), per il fattore della cellula staminale (KIT), quello tirosin-chinasico FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*), quello CSF-1R (*colony stimulating factor receptor*) ed infine con il recettore per il fattore neurotrofico di derivazione gliale (RET) (40,41).

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono vari: ipertensione arteriosa (25%), alterazioni della funzione tiroidea (anormalità degli esami di laboratorio fino all'85% dei pazienti: solitamente ipotiroidismo, di cui circa un 20% con sintomi manifesti e necessità di terapia sostitutiva), diarrea (38%), nausea (16%), vomito (10%), perdita di appetito (20%), alterazioni a carico della cute con la comparsa di *rash*, *hand-foot syndrome*, eritema acrale (20-30%) ed infine, alterazioni subungueali (10%) (40-43). Quasi tutti i disturbi sono reversibili con la sospensione della terapia. Peraltro, come già segnalato per altri farmaci della stessa famiglia, compreso lapatinib e imatinib, gli inibitori di tirosin-chinasi Sunitinib e Sorafenib possono comportare anche disfunzioni cardiache importanti con una riduzione della frazione di eiezione cardiaca nel 10-15% dei pazienti, compromettendo a livello della cellula miocardica meccanismi complessi, inducendo sia apoptosi che deplezione delle scorte di ATP (44). Questo riscontro consiglia pertanto un adeguato monitoraggio clinico-strumentale della funzionalità cardiaca, specie nei pazienti più a rischio.

Rimangono aperti importanti interrogativi per il migliore utilizzo di tali farmaci, stante il diverso meccanismo d'azione rispetto ai farmaci tradizionali, in termini di sorveglianza e *management* della tossicità.

Altri Approcci Terapeutici: Trapianto Allogenico

Nel tentativo di creare una risposta immunitaria contro le cellule tumorali, sono stati utilizzati diversi approcci sperimentali; tra questi il trapianto allogenico non mieloablativo di cellule emopoietiche da donatore HLA-identico (trapianto di midollo) si è dimostrato essere discretamente promettente. Esso permette, infatti, di trasferire nel paziente il sistema immunitario del donatore.

Nel 2000, Childs et al. hanno utilizzato questo nuovo tipo di allotrapianto non mieloablativo in 19 pazienti affetti da metastasi da carcinoma renale, refrattari a precedenti trattamenti (citochine) (45). Nelle malattie ematologiche, questa procedura è conosciuta ed è stata sempre più utilizzata perché, per i minor effetti collaterali

rispetto al trapianto allogenico convenzionale, offre la possibilità di curare anche i pazienti più anziani e con comorbidità. Nel campo delle neoplasie solide, solo alcuni centri selezionati di comprovata esperienza hanno cominciato ad utilizzare questo approccio.

Il meccanismo è mediato dai linfociti T che sono alla base delle reazioni *host vs graft*, *graft vs host* e *graft vs malignancy*. Il principio basilare è una riduzione dell'intensità dei protocolli di condizionamento, poiché deve essere conservata una certa attività delle cellule immunocompetenti del donatore per il controllo o l'eradicazione delle cellule tumorali dell'ospite. A tale scopo, si usano condizionamenti non mieloablativi, che sono prevalentemente immunosoppressivi e tali da permettere l'attecchimento delle cellule del donatore con ridotta morbilità e mortalità.

Dopo il raggiungimento del chimerismo completo, la reazione *graft vs malignancy* potrebbe controllare e/o eradicare il tessuto neoplastico residuo all'autotrapianto.

La casistica di Childs è stata naturalmente selezionata in base al PS, alla possibilità di avere un familiare donatore HLA compatibile ed alle localizzazioni di malattia (esclusione dei pazienti affetti da metastasi cerebrali ed ossee).

In una serie di 19 pazienti è stata osservata in 10 casi (53%) una risposta obiettiva ottenuta tipicamente dopo un tempo medio di 4 mesi dal trapianto, indipendentemente dalle sedi coinvolte (polmoni, linfonodi, fegato, tessuti molli). Una reazione *graft vs host* di grado II-III o IV è direttamente correlata con la risposta al trattamento. Due pazienti (11%) sono deceduti a seguito di complicanze, dato paragonabile a quello riscontrato nei trapianti per malattie ematologiche. Le tossicità principali sono state neutropenia febbrile (100%), versamento pleurico (16%), bradicardia (5%), innalzamento dei valori della creatinina (21%) e riattivazione dell'infezione da Citomegalovirus (42%).

In 3 pazienti, la risposta si è dimostrata completa e si è mantenuta rispettivamente per 27, 25 e 16 mesi. Nei 7 pazienti in risposta parziale, solo 2 sono andati incontro a ricaduta, dopo un *follow-up* mediano di 402 giorni.

Attualmente, con la disponibilità delle nuove terapie biologiche, questa opzione terapeutica, tuttora da considerarsi sempre sperimentale ed effettuabile solo in Centri selezionati, è di ancor più incerta collocazione strategica. Naturalmente, deve essere presa in considerazione solo per pazienti molto selezionati, non responsivi

alle terapie convenzionali, e con malattia aggressiva. Fattore indispensabile, innanzi tutto, risulta la disponibilità di un familiare-donatore di midollo HLA compatibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC Cancer Base No. 5, *version 2.0 IARC Press, Lyon, 2004*
2. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol* 2002 Jan; 167(1):57-60
3. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989 Mar; 170(3 Pt 1):699-703
4. Zagoria RJ, Dyer RB, Wolfman NT, Hinn GC, Chen YM. Radiology in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Crit Rev Diagn Imaging* 1990; 31(1):81-115
5. Kirkali Z, Esen AA, Pirnar T, Akan G. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1994; 26(6):615-9
6. Francis IR. Detection, staging and surveillance in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2006 Nov 8; 6:168-74
7. Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1007-12
8. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, Coppenrath E, Degenhart C, Graser A, Scherr M, Reiser MF. Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2007 Sep; 17(9):2268-77 Epub 2007 Feb 22 Review
9. Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, Kanvinde MH, Rice TW, Novick AC, Mekhail TM, Olencki TE, Elson P, Bukowski RM. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1; 21(21):3995-4000
10. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC; European Association of

- Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51:1502-1510
11. Greene FL, Page D, Fleming ID et al. (eds) (2002) *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Springer-Verlag, New York
 12. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49: 324-31
 13. Terrone C, Guercio S, De Luca S, Poggio M et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 91:37-40
 14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec 22; 370(9605):2103-11
 15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356(2):115-24
 16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356(2):125-34
 17. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena D, Ou S, Taylor J, Tanguay S, Dutcher J, Small EJ. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proceedings of the 2008 ASCO Genitourinary Symposium Abstract 350*
 18. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for

- advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May 31; 356(22):2271-81
19. Motzer et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2008 ASCO
 20. Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-56
 21. Motzer RJ, Escudier, Oudard S, Porta C, Hutson TE, S. Bracarda, N. Hollaender B, G. Urbanowitz, A. Kay, A. Ravaud. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter Phase-III study. *Proceedings of the 2008 ASCO Meeting. J Clin Oncol* 26; 2008 (May 20 suppl; abstr LBA5026)
 22. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6(Suppl 1):S55-7
 23. Negrier S, Maral J, Drevon M, Vinke J, Escudier B, Philip T. Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in Europe. *Cancer J Sci Am. 2000 Feb; 6 (Suppl 1):S93-8*
 24. Negrier S, Perol D, Ravaud A et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY-Quattro trial. *Abstr Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:380s (Abstr. LBA4511)
 25. Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ et al. Carbonic anhydrase IX and the future of molecular markers in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005; 96:281-285
 26. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999 Jan 2; 353(9146):14-7
 27. Kidney Cancer National Comprehensive Cancer Network, www.NCC.org *Clinical Practice Guidelines in Oncology V.1.2008*
 28. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 95-209

29. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, Rosen L, Zheng M, Urbanowitz G. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2004 Sep 15; 10(18 Pt 2):6397S-403S Review
30. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lutolf UM. Radiotherapy for metastatic carcinoma of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:401-05
31. Finke JH, Kierstead LS, Ranieri E, Storkus WJ. Immunologic response to renal cell carcinoma. In: Bukowski RM, Novick AC (Eds.) Renal cell carcinoma. Molecular biology, immunology and clinical management. *Humana Press, Totowa, NJ, USA* 2000; 39-62
32. Flanigan RC, Salmon SF, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer *N Engl J Med* 2001 Dec 6; 345(23):1655-59
33. Mickish GH, Guarin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:966-70
34. Flanigan RC, Mickish G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar; 171(3):1071-1076
35. Assaad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma Lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1114-20
36. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Urol* 2005; 48:77-82
37. Clark JI, Atkins MB, Urban WJ, et al: Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A Cytokine Working Group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:3133-3140
38. Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1007-12

39. Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* 2008 Feb; 53(2):376-81 Epub 2007 Sep 4
40. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006 Jun 7; 295(21):2516-24
41. Flaherty KT. Sorafenib: delivering a targeted drug to the right targets. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007 May; 7(5):617-26 Review
42. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, Mekhail T, Garcia J, Rini BI. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008 Feb; 19(2):265-8 Epub 2007 Oct 24
43. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, Reddy S, Dreicer R, Bukowski RM. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007 Jan 3; 99(1):81-3
44. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007 May; 7(5):332-44 Review
45. Childs RW, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barrett J. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999 Jul; 17(7):2044-9

