



**AURO.it**  
Associazione Urologi Italiani  
Association of Italian Urologists

12<sup>a</sup> AUROLINE

---

**Linee Guida su:  
Neoplasie del Parenchima Renale  
nell'adulto**

*Guidelines on  
Tumors of Renal Parenchyma in adults.*

---

**2011**





# Edizione sintetica a stampa ottobre 2011

© AURO.it

Progetto grafico: Hiro Hiro

Copertina: Franco Puppò



# A cura di:

Ablativista	<b>D'Urso Leonardo</b>	Torino	Ospedale San Giovanni Bosco, 10154 TORINO
Ablativista	<b>Spreafico Carlo</b>	Milano	INT - Via Venezian 1, 20133 Milano
Coordinatore	<b>Mandressi Alberto</b>	Milano	Humanitas Mater Domini, Via Gerenzano 2 - 21053 Castellanza (VA)
Epidemiologo	<b>Talamini Renato</b>	Aviano	Centro di riferimento oncologico, 33081 Aviano (PN)
Medico Nucleare	<b>Casucci Ruggero</b>	Busto Arsizio (VA)	A.O. di Busto Arsizio, 21052 Busto Arsizio (VA)
Metodologo:	<b>Pappagallo Giovanni Luigi</b>	Mirano (VE)	Ufficio epidemiologia U.O.C.Oncologia ULSS 13, 03035 MIRANO (VE)
MMG	<b>Niro Ciro</b>	Foggia	Dip.Uro-Andrologia AIMEF Medico di Medicina Generale in San Severo 71016 (Fg)
Oncologo	<b>Ortega Cinzia</b>	Torino	IRCCS Candiolo (TO)
Oncologo	<b>Porta Camillo</b>	Pavia	H. San Matteo Piazza C.Golgi 19, 27100 Pavia
Patologo	<b>Bovo Giorgio</b>	Monza	U.O. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Via Pergolesi 33, 20052, Monza (MB)
Patologo	<b>Colombo Piergiuseppe</b>	Rozzano	Istituto Clinico Humanitas. 20089 Rozzano Milano
Patologo	<b>Gazzano Giacomo</b>	Milano	Anatomia Patologica IRCCS Fondazione Policlinico, Milano
Radiologo	<b>Baio Gabriella</b>	Genova	IST Largo R.Benzi 10, 16132 GE
Radiologo	<b>Lombardi Tommaso</b>	Firenze	Policlinico Careggi Viale Pieraccini 18, 50139 FI
Radiologo	<b>Neumaier Carlo</b>	Genova	IST Largo R.Benzi 10, 16132 GE
Radioterapista	<b>Bossi Alberto</b>	Villejuif (F)	Dept of Radiation Oncology Institut Gustave Roussy Villejuif, France
Redazione	<b>Naselli Angelo</b>	Genova	IST Largo R.Benzi 10, 16132 GE
Urologo	<b>Fedolini Paolo</b>	Napoli	A.O. Antonio Cardarelli (NA)
Urologo	<b>Girotti Paolo</b>	Milano	INT - Via Venezian 1, 20133 Milano
Urologo	<b>Introini Carlo</b>	Genova	IST Largo R.Benzi 10, 16132 GE
Urologo	<b>Lapini Alberto</b>	Firenze	Policlinico Careggi Viale Pieraccini 18, 50139 FI
Urologo	<b>Nicolai Nicola</b>	Milano	INT - Via Venezian 1, 20133 Milano
Urologo	<b>Simone Giuseppe</b>	Roma	Ist. Tumori Regina Elena, Roma
Urologo	<b>Tosi Nicola</b>	Firenze	Policlinico Careggi Viale Pieraccini 18, 50139 FI





# Presentazione

---



**P**resentare le linee guida AURO sul carcinoma renale è insieme un onore e un motivo di grande orgoglio e compiacimento. Sin dalla sua nascita AURO ha prodotto, con frequenza annuale, ben 13 linee guida, riguardanti le più comuni patologie urologiche sia oncologiche (neoplasie della vescica e della prostata) che non (calcolosi renale, ipertrofia prostatica benigna, incontinenza). Ognuna di queste ha rappresentato una pietra miliare per l'urologia italiana ponendoci alla pari delle altre società europee ed extra europee nello sforzo di offrire agli urologi questi insostituibili strumenti di vita quotidiana.

Diciotto mesi fa abbiamo ritenuto che i tempi fossero ormai maturi per produrre una linea guida sui tumori parenchimali renali, in considerazione dell'esplosione di nuove opportunità terapeutiche cui abbiamo assistito in quest'ultimo lustro e che ci hanno costretto a rivedere, in senso positivo, atteggiamenti terapeutici consolidati da decenni, dettati quasi obbligatoriamente dalla pressoché totale mancanza di terapie attive alternative alla chirurgia.

Oggi non è più così e il trattamento del carcinoma renale è diventato un campo di attività multidisciplinare tanto quanto quello del carcinoma della prostata; e multidisciplinare è stata quindi anche la commissione che ha affrontato questo argomento complesso e ricco di aspetti ancora in divenire. Urologi, radioterapisti, oncologi medici, radiologi, medici di medicina generale, patologi hanno intrapreso il rigoroso percorso metodologico che si è concluso con la preparazione di un testo descrittivo e con una serie di sintesi delle evidenze e di raccomandazione.

Evidenze e raccomandazioni che sono il risultato della lettura di un numero impressionante di articoli scientifici (quasi 20.000) che sono stati valutati, come già per





le linee guida sulle neoplasie della vescica e delle alte vie urinarie, con il nuovo sistema GRADE, che in Europa e nel mondo ha sostituito il precedente sistema di valutazione basato sulle regole delle “Evidence Based Guidelines” dell’Università di York. Il sistema Grade permette di coniugare meglio la rigidità metodologica e la flessibilità di giudizio critico e di rilevanza clinica, come scoprirete leggendo il capitolo dedicato alla metodologia e quindi sembra prestarsi meglio al raggiungimento dello scopo che ogni opera di questo tipo deve avere: suggerire al medico comportamenti clinici adeguati nelle diverse situazioni di diagnosi/terapia/follow-up che si trova ad affrontare sulla base delle evidenze scientifiche, lette e interpretate con un occhio critico ma non rigidamente schematico e cristallizzato.

Quello che prima non c’era, ora c’è e tutti gli urologi italiani hanno un’arma in più nella loro quotidiana battaglia. Un grazie particolare, oltre che a tutta la commissione, va al suo coordinatore, Alberto Mandressi, anima storica di “aurolines” sin dal primo volume “verde” sulla calcolosi urinaria che ha visto la luce nell’ormai lontano 1997, e al nostro inflessibile metodologo, Giovanni Luigi “Gigi” Pappagallo che quest’anno si è sdoppiato nel suo ruolo di spirito costruttivamente critico e di garante dell’ortodossia metodologica fra la commissione di questa auroline e quella per la revisione del volume dedicato all’IPB.

Un sincero ringraziamento anche all’Acqua Fiuggi per il contributo sostanziale alla realizzazione della conferenza di consenso

Consentitemi quindi di sottolineare ancora una volta quanto mi senta onorato e orgoglioso di essere presidente di una Società così vitale e creativa, che anche in momenti difficili come quello che stiamo attraversando continua a rispondere, con grande impegno e passione, alla richiesta degli urologi italiani: avere un punto di riferimento che da un lato li rappresenti e dall’altro offra loro strumenti formativi e informativi costantemente aggiornati e allineati al più alto livello scientifico internazionale. Questa è la nostra mission, e a questa noi dobbiamo rispondere, per rispondere a ciò che i nostri soci ci chiedono.

Il volume che avete fra le mani è parte viva e vitale di questa risposta

Buona lettura a tutti.

Giario Natale Conti  
Presidente AURO.it





# Indice

<b>1. Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>2. Metodologia e guida alla lettura del testo</b>	<b>5</b>
2.1. Incidenza	7
2.2. Guida alla lettura del testo	13
<b>3. Raccomandazioni</b>	<b>17</b>
<b>4. Epidemiologia e fattori di rischio</b>	<b>37</b>
4.1. Incidenza	39
4.2. Fumo di tabacco e fumo passivo	41
4.3. Obesità e attività fisica	44
4.4. Alimentazione e fattori nutrizionali	46
4.5. Consumo di bevande alcoliche ed altre bevande	48
4.6. Occupazione e ambiente di lavoro	50
4.7. Ipertensione ed uso di antipertensivi	52
4.8. Storia familiare di carcinoma renale	54
4.9. Fattori riproduttivi	56
4.10. Suscettibilità genetica; studio dei polimorfismi	58
4.11. Bibliografia	60
<b>5. Caratterizzazione anatomico-patologica</b>	<b>67</b>
5.1. Standardizzazione di: campionamento, refertazione, stadiazione	69
5.2. Classificazione delle neoplasie renali e impatto prognostico	74
5.3. Gradazione	99
5.4. Marcatori prognostici	102
5.5. Valore dell'esame estemporaneo sui margini in corso di nefrectomia parziale	107
<b>6. Diagnostica</b>	<b>111</b>
6.1. Diagnostica clinica	113
6.2. Diagnostica radiologica	116
6.3. Diagnostica radiologica stadiativa	122
6.4. Diagnostica radiologica post terapia	128
<b>7. Terapia della lesione primitiva</b>	<b>133</b>
7.1. Sorveglianza attiva	135
7.2. Chirurgia conservativa versus radicale (T1a o T1b)	137
7.3. Differenze tra tecniche di chirurgia conservativa	139
7.4. Tempi di ischemia	142
7.5. Nefrectomia radicale laparoscopica vs.open	143
7.6. Nefrectomia parziale laparoscopica vs open/ laparoscopica vs robotica	148





7.7.	Ruolo ed estensione della linfadenectomia in pazienti non metastatici	150
7.8.	La surrenectomia omolaterale in corso di nefrectomia	152
7.9.	HIFU extracorporeo e laparoscopico	155
7.10.	Radiofrequenza percutanea e laparoscopica	158
7.11.	Crioterapia percutanea e laparoscopica	161
<b>8.</b>	<b>La chirurgia nel paziente metastatico o recidivo</b>	<b>165</b>
8.1.	Ruolo della nefrectomia citoriduttiva	167
8.2.	Chirurgia delle metastasi da carcinoma renale	171
8.3.	Chirurgia delle recidive locoregionali	183
<b>9.</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>185</b>
9.1.	Radioterapia adiuvante dopo nefrectomia	187
9.2.	Radioterapia della recidiva locoregionale o della metastasi	189
<b>10.</b>	<b>Terapia medica</b>	<b>191</b>
10.1.	Terapia diuvante	193
10.2.	Terapia neoadiuvante	199
10.3.	Trattamento medico della malattia avanzata	202
10.4.	Tossicità dei trattamenti sistemici con farmaci a bersaglio molecolare	213
<b>11.</b>	<b>Follow up</b>	<b>221</b>
11.1.	Valutazione della prognosi degli operati di nefrectomia o resezione renale	223
11.2.	Impatto del follow up sulla sopravvivenza	226
<b>12.</b>	<b>Appendici</b>	<b>VEDI VERSIONE ON LINE <a href="http://www.AURO.it">www.AURO.it</a></b>





# 1. Introduzione







## D:/ Perché questa linea guida? R:/ Perché è cambiato il mondo

---

*Surgery is the only known effective therapy for localized renal carcinoma*, così recitava, e recita tuttora nella sua ultima edizione, il DeVita's Cancer - Principles and Practice of Oncology.

Di fatto la clinica del tumore del parenchima renale dell'adulto ha trovato negli anni '60 del secolo scorso la sua standardizzazione con i lavori di Robson che esitarono nella definizione del gold standard di trattamento del tumore del parenchima renale: la nefrectomia radicale. Per essere eseguita correttamente doveva necessitare dei seguenti passi in successione: accesso transperitoneale, linfadenectomia lombo-ortica, legatura dei vasi renali, asportazione della fascia di Gerota e di tutto il suo contenuto: rene, surrene, uretere fino ai vasi iliaci, vena spermatica e grasso che avvolge il tutto.

Tuttavia questa standardizzazione di radicalità oncologica non ha mai avuto nel secolo scorso un supporto provato che ne giustificasse la pervicace realizzazione o che ne dimostrasse le limitazioni.

In altri campi dell'oncologia, pur partendo da premesse analoghe di radicalità, col tempo si sono sviluppate tecniche meno demolitive, alcune con la conservazione dell'organo, altre senza la linfadenectomia, tecniche di cui la mammella è stata il modello sperimentale di evoluzione conservativa: studi controllati e prospettici hanno permesso di abbandonare in moltissimi casi la radicalità chirurgica, e di diminuire quindi l'invasività, ma di mantenere la radicalità oncologica, che è l'obiettivo dell'intervento.

Per il tumore del parenchima renale questo non è avvenuto. Di fronte ai buoni risultati oncologici nella conservazione del parenchima in presenza di tumori bilaterali o in rene unico, nessun studio è stato in grado di dimostrare la superiorità, o l'equivalenza o la non superiorità della chirurgia radicale versus la conservativa. Parimenti nessuno studio è stato conclusivo sul vantaggio della linfadenectomia rispetto alla semplice asportazione della fascia di Gerota o addirittura del solo rene, che in alcuni casi veniva praticato per via lombare.

Si deve peraltro aggiungere che, speculando sul significato dei lavori scientifici, delle azioni chirurgiche e dei tentativi falliti di approcci clinici diversi al problema, fino all'ultimo decennio del secolo scorso si affrontava il problema del tumore del parenchima renale nell'adulto considerandolo un'entità pressoché unica, il carcinoma a cellule renali, da cui si distinguevano solo rari istotipi differenti quali l'angiomiolipoma e l'oncocitoma, a onor del vero identificati post-chirurgia. Inoltre il tumore del rene veniva per lo più diagnosticato in fase clinica, spesso quindi con malattia conclamata e voluminosa che richiedeva di necessità una chirurgia allargata. Questo può spiegare perché, non riuscendo a stratificare in popolazioni omogenee le casistiche, i lavori anche con numerosità ampia non sono stati in grado di essere conclusivi: troppo eterogenei sia nel campione che nelle tecniche chirurgiche adottate, troppo disomogenei nello stadio di malattia clinica e biologica e per lo più retrospettivi.





Rimanevano comunque numerosi negli anni 90 del secolo scorso i lavori che sostenevano la possibilità chirurgica di conservare il parenchima renale mantenendo una radicalità oncologica, soprattutto nei tumori di piccole dimensioni. La logica clinica non trovava però supporto probante nella metodologia scientifica.

Parimenti, rimaneva la chirurgia l'unica terapia curativa. La radioterapia si era dimostrata inefficace. La famigerata proteina P160 prodotta dalle cellule del carcinoma a cellule renali, rigettava le chemioterapie, che tanti problemi avevano risolto in altri ambiti oncologici. Erano state proposte quindi tra gli anni '80 e '90 terapie alternative, per la malattia sistemica, basate sull'immunologia, che all'epoca proiettava promettenti, ipotetiche, possibilità: l'interferone in prima battuta, poi spostato e soppiantato dall'interleuchina 2.

Ma l'inesorabile evoluzione della ricerca, delle tecniche, dei materiali e della clinica portavano alla luce, nel campo dei tumori del parenchima renale, novità, scoperte, e rivoluzioni epocali.

Innanzitutto la gradazione proposta dalla Fuhrman, che ha reso plausibile che tumori dello stesso tipo avessero comportamento biologico diverso. Poi sono state identificati viepiù isotipi, i cui genotipi corrispondevano a forme ereditarie conosciute di carcinoma renale, quali la Von Hippel Lindau.

In ambito chirurgico le tecnologie si sono prepotentemente proposte a migliorare, accelerare, rendere più agevole, ridurre le complicanze dell'intervento; gli strumenti a radiofrequenza o ad ultrasuoni, le clips di vari materiali e più sicure, divaricatori autostatici ecc ecc. Ma più di tutto l'avvento e la diffusione della laparoscopia ha portato la chirurgia del tumore del rene ad un'evoluzione meno invasiva ed impensabile tempo addietro. Tecniche e tecnologie sono evolute costantemente stimolando l'interesse, la fantasia e la necessità di essere davvero meno invasivi, più conservativi ma sempre altrettanto efficaci.

La diffusione dell'ecografia quale diagnostica preventiva a basso costo dell'addome ha permesso di scoprire accidentalmente masse renali di piccole dimensioni altrimenti misconosciute, ma con potenzialità di evoluzione non irrilevante., e quindi di allargare la possibilità e l'indicazione alla conservazione dell'organo con una buona pulizia oncologica.

Da ultimo, ma non certo meno importanti, le conoscenze dell'immunologia e del comportamento tissutale sono andate costantemente e drammaticamente ad evolversi, proponendo farmaci impensabili solo un decennio orsono.

Ci siamo dunque un bel giorno trovati di fronte ad un argomento, il tumore del parenchima renale nell'adulto, che aveva cambiato volto. O meglio, il suo mondo era cambiato. Le innumerevoli, talvolta silenziose, talvolta clamorose, conoscenze che nel tempo si erano evidenziate e consolidate, e che prese singolarmente avevano richiamato l'attenzione di pochi cultori dei singoli ambiti, andavano pian piano a comporre un quadro clinico del tumore del parenchima renale completamente diverso da quello conosciuto sui libri di scuola.

Questo mondo nuovo ci ha stimolato a prendere in considerazione l'argomento non tanto e non solo per le novità sopra descritte, ma soprattutto per la scarsità di dati certi. Di fatto ci siamo resi conto che di studi controllati, prospettici, randomizzati, ben costruiti e con numerosità adeguata, ce ne sono pochi, usando un eufemismo.

Fossimo rimasti ancorati alla metodologia delle precedenti linee guida non avremmo potuto cavare un ragno dal buco. Non sappiamo se col sistema GRADE qualche ragno in più l'abbiamo cavato, ma certamente è una metodologia che ci ha permesso di muoverci più liberamente in un argomento di difficile inquadramento ed ancora troppo episodicamente trattato. Forse nella revisione che verrà fatta fra 5 o 10 anni qualche certezza in più si riuscirà a trovare; nonostante ciò abbiamo avuto l'impressione, o l'illusione, che questo lavoro sia stato comunque utile ad inquadrare in modo attuale il nuovo mondo del tumore del parenchima renale nell'adulto.





# 2.

## Metodologia e guida alla lettura del testo







# 2.1. Metodologia

## 2.1.1. Metodologia di questa linea guida

Questa Linea Guida è basata sull'evidenza scientifica (Evidence Based Clinical Guideline - EBCG). Essa è quindi basata sui dettami del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York (per quanto riguarda le modalità di ricerca bibliografica)[1], sul sistema GRADE (per quanto riguarda la forza delle evidenze e il grado di raccomandazione) [2-7] e della Conference on Guidelines Standardization (per quanto concerne il report) [8]. Sono stati seguiti, inoltre, i tradizionali passaggi per la produzione delle precedenti Aurolines [9], derivati dalle indicazioni della FISM [10], che vedevano nell'organizzazione di una Consensus Conference un momento qualificante del processo metodologico.

Nella scelta della composizione della commissione sono stati seguiti i principi che hanno regolato le precedenti Aurolines [9] e quelli enunciati dal Programma Nazionale per le Linee Guida - PNLG [11]. Quest'ultimo ritiene ideale un gruppo di 10-20 membri che rappresenti tutte le figure professionali coinvolte nella gestione della patologia in oggetto e che includa anche un esperto degli aspetti organizzativo-gestionali, capace di comprendere le implicazioni organizzative delle raccomandazioni, ed un esperto nella valutazione della qualità metodologica dei lavori recensiti.

La commissione che ha redatto queste LG risponde in pieno a queste caratteristiche.

## 2.1.2. il metodo GRADE applicato in questa linea guida

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione
2. individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico



3. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione
4. sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto “essenziale” o “importante”
5. valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome
6. valutazione della qualità globale delle prove
7. bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento
8. definizione della forza della raccomandazione
9. formulazione della raccomandazione

### 2.1.2.1. Definizione del quesito clinico

Ciascun quesito clinico è stato definito in modo esplicito tenendo conto delle dimensioni rappresentate dall'acronimo PICO, che indica la necessità di definire:

- Popolazione target della raccomandazione;
- Intervento (farmaco, intervento chirurgico o riabilitativo, ecc.) oggetto della raccomandazione;
- Confronto (altro farmaco, placebo, ...), o quale altro intervento/strategia assistenziale si vuole considerare nella raccomandazione;
- Outcome (esiti) di interesse per la formulazione della raccomandazione.

### 2.1.2.2. Individuazione e valutazione dell'importanza relativa degli outcome

Gli outcome sono stati dapprima identificati e successivamente classificati in termini di importanza come:

- outcome importanti ed essenziali (talvolta indicati come “critici”)
- outcome importanti ma non essenziali
- outcome non importanti

La valutazione dell'importanza degli outcome è stata effettuata mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome sono stati o meno considerati nella revisione della letteratura e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tabella 2.-1.**

<b>Tab.2.-1 Classificazione degli <i>outcome</i> proposta dal metodo GRADE</b>			
<b>RATING</b> (mediana del voto)	<b>IMPORTANZA</b>	<b>INCLUSO IN</b>	
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove	Sì
		raccomandazione	Sì
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove	Sì
		raccomandazione	No
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove	No
		raccomandazione	No

In questa fase sono stati individuati sia outcome positivi (“benefici”) sia negativi (“danni”).

### 2.1.2.3. Ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione

La ricerca ha interessato il periodo che va dal 1 gennaio 2005 al 30 settembre 2010. La ricerca è stata effettuata sul Database MEDLINE, utilizzando il Motore di Ricerca PubMed. Non si è ritenuto necessario valutare altri database a pagamento.

Sono state prese in considerazione le sole pubblicazioni edite a stampa e sottoposte a peer review, scritte in qualsiasi lingua (ma con almeno l'abstract in lingua inglese). Non sono stati considerati i lavori per i quali fosse disponibile il solo abstract.

Sono state prese in considerazione pubblicazioni antecedenti o successive alle date sopra riportate solo se di riconosciuta importanza nel mondo scientifico (milestones) o nel caso la ricerca della letteratura non abbia rilevato alcuna voce bibliografica compresa nel range di date sopra indicato.

### 2.1.2.4. Sintesi delle prove

Le informazioni sull'efficacia e sugli eventi avversi derivate dalla letteratura sono state riassunte in tabelle sintetiche dette “profili di prova” (evidence profile) che riportano la qualità delle prove e il riassunto quantitativo degli effetti con l'indicazione della loro entità.

### 2.1.2.5. Qualità delle prove

La qualità delle prove viene operativamente definita come quel giudizio che permette di definire fino a che punto si può confidare nel fatto che la stima di beneficio/danno possa essere usata a favore/contro l'uso di un intervento. Da tale grado di fiducia nelle prove deriva la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente {Tabella 2.-2}.

Tab.2.-2 Graduatoria della qualità delle prove		
LIVELLO DI QUALITA'	SIGNIFICATO	CONSEGUENZA
ALTA	alto grado di confidenza nei risultati	è molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
MODERATA	discreto grado di confidenza nei risultati	è probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
BASSA	i risultati sono poco credibili	è necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
MOLTO BASSA	i dati esaminati sono totalmente inaffidabili	non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

La valutazione della qualità delle prove non si è basata solo sull'appropriatezza del disegno dei singoli studi disponibili (trial clinico controllato, studio osservazionale, altro), ma ha preso in esame altri criteri {Tabella 2.-3} - che sono in parte studio-specifici e in parte richiedono invece una valutazione d'insieme all'interno della revisione sistematica - relativi a:

- limiti nella qualità di conduzione dei singoli studi;
- coerenza dei risultati tra studi differenti;
- diretta applicabilità/rilevanza dei risultati rispetto ai soggetti/pazienti per i quali deve essere formulata la raccomandazione;

- d. precisione dei risultati;
- e. pubblicazione selettiva dei dati;
- f. forza dell'associazione tra intervento e outcome;
- g. presenza di un gradiente dose-risposta;
- h. "direzione" degli effetti dei confondenti plausibili

<b>Tab.2.-3 Criteri per l'aumento (<i>upgrade</i>) o la diminuzione (<i>downgrading</i>) del giudizio di qualità (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA) delle prove</b>	
<b>TIPO DI PROVE</b>	<b>Studio controllato e randomizzato = ALTA</b>
	<b>Studio osservazionale = BASSA</b>
	<b>Qualsiasi altro tipo d'informazione = MOLTO BASSA</b>
<b>A:</b> Diminuzione della categoria di attribuzione. Ad es: da ALTA a MODERATA	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (- 2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio
	2. Incoerenza di risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (- 1 o - 2 livelli)
	3. Alcune (- 1 livello) o importanti (- 2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati ( <i>directness</i> )
	4. Imprecisione o dati insufficienti ( <i>sparse data</i> ) (- 1 o - 2 livelli)
	5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati ( <i>publication e reporting bias</i> ) (- 1 o - 2 livelli)
<b>B:</b> Aumento della categoria di attribuzione. Ad es: da BASSA a MODERATA	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0.5) sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali senza alcun fattore di confondimento possibile (+ 1 livello)
	2. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0.2) (+ 2 livelli)
	3. Presenza di un gradiente dose-risposta
	4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+ 1 livello)

Dopo la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si è formulato il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo indica la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità di un singolo outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione.

La direzione a favore o contro l'uso del trattamento si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (benefici) e negativi (effetti dannosi) dell'intervento. In linea di principio, se gli effetti positivi vengono considerati prevalenti rispetto a quelli negativi, la raccomandazione dovrebbe essere a favore dell'intervento, viceversa dovrebbe essere contro.

### 2.1.2.6. Bilancio tra effetti positivi e effetti negativi

Nel formulare il bilancio tra effetti positivi e effetti negativi si è tenuto conto del numero e del peso dei singoli fattori:

- importanza relativa dei singoli outcome
- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre;
- rilevanza clinico-epidemiologica dell'effetto
- precisione della stima dell'effetto

### 2.1.2.7. Definizione della forza della raccomandazione e formulazione della stessa

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione. Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/rischio, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".

Le raccomandazioni "deboli" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma esiste ancora rilevante incertezza.

Una raccomandazione "forte" dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.

Una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/rischio. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali.

Al termine del processo descritto, si è quindi giunti alla formulazione di raccomandazioni "forti" e "deboli" (positive o negative), per le quali si è concordato di usare espressioni standard quali:

- **Si dovrebbe utilizzare = raccomandazione "positiva forte"**
- **Si suggerisce di utilizzare = raccomandazione "positiva debole"**
- **Si suggerisce di non utilizzare = raccomandazione "negativa debole"**
- **Non si dovrebbe utilizzare = raccomandazione "negativa forte"**

### 2.1.2.8 Consensus Conference

La convocazione di una Consensus Conference segue la metodologia di produzione delle LG di AURO. it, mutuata dalle indicazioni della FISM [10]. Nel corso del meeting si illustrano i dati acquisiti, si discutono i punti controversi rilevati in letteratura e le situazioni in cui è emersa una mancata corrispondenza tra evidenza scientifica e comportamento clinico corrente.

La conferenza si è basata sul seguente schema metodologico:

- Presentazione del problema clinico
- Rilevazione interattiva dell'opinione dell'assemblea
- Presentazione delle evidenze scientifiche
- Discussione
- Votazione interattiva di consenso

La Consensus Conference di questa Auroline si è tenuta a Fiuggi nei giorni 6 e 7 maggio 2011 e ha visto la partecipazione di 70 delegati: urologi, radioterapisti, oncologi medici, radiologi, medici di medicina generale, epidemiologi e metodologi.

## 2.1.3. Bibliografia

1. AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's 3. guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition. [www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, Schünemann H J and for the GRADE . GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strengths of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, Schünemann H J and for the GRADE. What is "quality of evidence" and why is it important for the clinicians ? *BMJ* 2008;336:995-998.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, Schünemann H J and for the GRADE. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;1049-1051.
5. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Patrick Bossuyt P, Guyatt GH and for the GRADE. Grading quality of evidence and strengths of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ and for the GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
7. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744
8. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM: 4. Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498. [www.annals.org](http://www.annals.org)
9. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1a AUrOline, Linee guida per la calcolosi urinaria. [www.auro.it/lg1.pdf](http://www.auro.it/lg1.pdf), accesso 15 aprile 2004
10. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico". *QA*, 1996; 7: 77-95
11. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, 1. diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. 2002, aggiornamento 2004. [http://www.pnlg.it/doc/Manuale\\_PNLG.pdf](http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf)

## 2.2. Guida alla lettura del testo

Il testo è strutturato in conformità alle regole seguite nella costruzione della linea guida ed espone nel paragrafo metodologia (*VEDI 2.1.*)

I capitoli, contrassegnati da un numero (es. 5.) si riferiscono ad uno degli aspetti in cui è stato suddiviso il tumore del parenchima renale nell'adulto.

### 5. Caratterizzazione anatomopatologica

#### 5.1. Standardizzazione di: campionamento, refertazione, stadiazione

#### 5. Caratterizzazione anatomopatologica

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
5.1. Campionamento, refertazione, stadiazione	Standardizzazione di: Campionamento, Refertazione e Stadiazione	Tutti i pazienti con accertata neoplasia del rene	nessuno
5.2. Classificazione dei tumori renali	Classificazione dei tumori renali e impatto prognostico	Tutti i pazienti con accertato tumore del rene	nessuno
5.3. Gradazione	Gradazione dei tumori renali e impatto prognostico	Tutti i pazienti con accertata neoplasia del rene	nessuno
5.4. Marcatori prognostici	Marcatori prognostici nei tumori renali	Tutti i pazienti con accertata neoplasia del rene	Istotipo, grado e stadio
5.5. Esame intra-operatorio	Esame intra-operatorio su massa renale	Tutti i pazienti con massa renale	Esame definitivo su pezzo operatorio

Ciascun capitolo è suddiviso in paragrafi, contrassegnati da due numeri (es. 5.1.) e ciascun paragrafo si riferisce agli argomenti identificati come peculiari per quell'aspetto clinico.

Per ciascun argomento viene definito un quesito clinico secondo i criteri descritti (*VEDI 2.1.2.1.*) Per ciascun quesito clinico si definisce la popolazione di riferimento e gli oggetti che si vanno a valutare e confrontare: tutto ciò è riassunto in una tabella nella prima pagina di ciascun capitolo.

Vengono quindi definiti gli outcomes, ovvero cosa cercare tra le evidenze, che vengono esposti secondo quanto detto sopra (*VEDI 2.1.2.2.*)

Outcomes!  
La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:  
1. Invasione vena renale  
2. Invasione vena renale  
3. Sinfusione varicose  
4. Invasione via eccettoriale  
5. Numero campioni  
6. Stato istopatologico

La stesura del paragrafo è articolata generalmente in bracci contrassegnati da 3 numeri (es 8.1.2.) i cui contenuti essenziali sono:

- analisi del contesto attuale, in cui viene valutato lo “stato dell’arte”
- valutazione delle evidenze disponibili, dove vengono esaminate e discusse le evidenze scientifiche descritte: questo corrisponde alla sintesi della ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione (VEDI 2.1.2.3.)
- bibliografia, cioè l’elenco dei lavori discussi e riferiti in ordine di citazione.

### 7.7. Ruolo ed estensione della linfadenectomia in corso di nefrectomia in pazienti non metastatici

Raccomandazioni				
qualità globale delle evidenze	BASSA (*)			
bilancio beneficio/rischio	INCERTO			
Votazione	0	1	20	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p>Si suggerisce di non eseguire la linfadenectomia nei pazienti non metastatici. Non è possibile, nel caso si decidesse di eseguirlo, stabilire un template ideale o un numero minimo di linfonodi da rimuovere.</p> <p>(*) Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi retrospettivi e dello studio EORTC 20881, allibato su 2 (netti) per inadeguata selezione dei casi e sottodimensionamento.</p>				

#### 7.7.1. Analisi del contesto attuale

Il ruolo e l'estensione ottimale della linfadenectomia durante nefrectomia per massa renale non è ancora definita in paziente senza evidenza strumentale o intrasportata di metastasi linfonodali o a distanza (pazienti non metastatici).

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcome:

1. Sopravvivenza
2. Tollerabilità

#### 7.7.2. Descrizione delle evidenze disponibili

Studi retrospettivi su candidati a una meno ampia rimozione differenziale significativi in termini di sopravvivenza per ogni causa (1), cancro specifico (2,3) tra i pazienti non sottoposti o sottoposti a linfadenectomia sono disponibili. Nel presente è inclusa una prospettiva randomizzata (EORTC 20881) con evidenziate differenze di sopravvivenza libera da recidiva, cancro specifico e per ogni causa (4).

Da segnalare il numero di pazienti con linfonodi positivi, meno del 20, in ogni studio, che è il fatto ha reso francamente sottodimensionato il trial EORTC. Si aggiunga la notevole eterogeneità del tipo di linfadenectomia (5) al momento di clinica serie.

#### 7.7.3. Bibliografia

- 1) Marinelli A, Lida L, Moschi G, Travari C, Baraglio S, Cristofari B, Minerva R. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma in R0 resected patients with no suspected adenopathy before or during surgery (TR1) Int J Surg Oncol 2010; Aug;8(1):1-10
- 2) Ward JS, Blum ML, Chevillet JC, Lubow CM, Weaver AL, Zinke H. Influence of pNstage grouping in a multivariate setting for outcome modeling in patients with clear cell cell carcinoma. J Urol 2002 Jul;168(1):56-60.
- 3) Janda SA, Srinivasan JJ, Kowalek BB. Impact of lymphadenectomy and nodal management on carcinoma: retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Urology 2005 Apr;65(4):677-80.
- 4) Bloom JJ, van Pozpep H, Marchal JM, Jacquin D, Schöder FH, de Prijck L, Sylvester B. EORTC Collaborative Trial Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 20881. Eur Urol 2009 Jan;55(1):28-34. Epub 2008 Oct 1.

Per arrivare a formulare una raccomandazione occorre che tutto ciò che è stato esaminato e descritto venga riassunto in tabelle (VEDI 2.1.2.4.), vengano valutate le qualità delle prove (VEDI 2.1.2.5.) e venga effettuato il bilancio tra effetti positivi e effetti negativi (VEDI 2.1.2.6.)

A questo punto si passa alla definizione della forza della raccomandazione con la votazione da parte della Commissione ed alla formulazione della stessa (VEDI 2.1.2.7.)

Il tutto viene riassunto come nell'esempio seguente nella tabella

Nella tabella viene sintetizzata:

- la qualità globale delle evidenze, vinto dalle tabelle di sintesi delle evidenze (VEDI 2.1.2.4.)
- il bilancio beneficio/rischio secondo quanto esposto nel comma 2.1.2.6.
- la votazione numerica da parte della Commissione tenendo conto dei due punti precedenti e la definizione della forza secondo quanto esposto al comma 2.1.2.7.
- la formulazione della raccomandazione usando si raccomanda o non si raccomanda per la positiva e negativa forte, e usando si suggerisce o non si suggerisce per la positiva o negativa debole. Per alcuni argomenti la Commissione non ha ritenuto di votare: per la mancanza di logica di

Tabella 2.-4 esempio di sintesi delle evidenze e di formulazione della raccomandazione				
qualità globale delle evidenze	MOLTO BASSA			
bilancio beneficio/rischio	INCERTO			
Votazione	0	17	3	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
Si suggerisce l'uso della RM con MdC per distinguere lesioni benigne/maligne				



una tale votazione, perchè non c'erano dati da considerare, perchè ci si è trovati di fronte a dati di fatto o perchè non è stato possibile valutare il bilancio beneficio/rischio in mancanza di un dei due parametri

Nel **Capitolo 3**, sono raccolte tutte le Raccomandazioni espresse poi paragrafo per paragrafo nel testo; questo per consentire un colpo d'occhio riassuntivo non solo sulle loro formulazioni ma anche sui contenuti e le valutazioni che le hanno sostenute.

Nelle **Appendici (VEDI 12.)** *presenti solo nella versione on line delle Linee Guida* (sul sito [www.auro.it](http://www.auro.it)), vengono esplicitati tutti i documenti che hanno portato alla realizzazione di questa Linea Guida, gli extraction form della letteratura, le tabelle di sommario delle evidenze, ed i risultati della Consensus Conference







# 3.

## Raccomandazioni





## 4. Epidemiologia e fattori di rischio

### 4.1. Incidenza e mortalità

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE
<b>La commissione ritiene che sul dato di fatto non si esprima raccomandazione</b>	

### 4.2. Fumo di tabacco e fumo passivo

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE			
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Non fumare.</b></li> <li>• <b>Non fumare in presenza di altri.</b></li> <li>• <b>Se fumi, smetti il più presto possibile.</b></li> </ul>				

### 4.3. Obesità e attività fisica

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE			
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mantieni il peso-forma per il tuo sesso e la tua età.</b></li> <li>• <b>Evita l'aumento di peso e l'aumento della circonferenza addominale nel corso della vita.</b></li> <li>• <b>Fai ogni giorno un'attività fisica moderata, equivalente ad una passeggiata a passo svelto per almeno 30 minuti.</b></li> <li>• <b>Limita le abitudini sedentarie</b></li> </ul>				

### 4.4. Alimentazione e fattori nutrizionali

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE			
<b>Votazione</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Consuma almeno tre porzioni di verdura-frutta al giorno perché, se anche la probabilità di prevenire il carcinoma renale è bassa o moderata, si possono prevenire gli altri tumori più frequenti nella popolazione</b>				

#### 4.5. Consumo di bevande alcoliche ed altre bevande

<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consuma molti liquidi in particolare l'acqua.</b></li> <li>• <b>L'associazione inversa fra bevande alcoliche e carcinoma del rene non dovrebbe incoraggiare la loro assunzione se non in quantità moderate</b></li> </ul>				

#### 4.6. Occupazione, Ambiente di lavoro

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	20	0	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Non utilizzare il tricloroetilene (cancerogeno).</b></li> </ul>				

#### 4.7. Ipertensione ed uso di antipertensivi

<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	20	0	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tieni sotto controllo la tua pressione del sangue.</b></li> <li>• <b>Mantieni il peso-forma per il tuo sesso e la tua età.</b></li> <li>• <b>Evita l'aumento di peso</b></li> </ul>				

#### 4.8. Storia familiare di Carcinoma renale

<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	20	0	0	0
Raccomandazione di informare i parenti:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>I parenti di pazienti con carcinoma renale dovrebbero essere informati sul rischio aumentato che qualcuno dei componenti della loro famiglia possa avere un carcinoma renale.</b></p>				

#### 4.9. Fattori riproduttivi

<i>qualità globale delle evidenze</i>	BASSA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTA
<b>La commissione ha ritenuto di non effettuare una raccomandazione</b>	

#### 4.10. Suscettibilità genetica, studio dei polimorfismi

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO
<b>La commissione ha ritenuto di non votare.</b>	

## 5. Caratterizzazione anatomo-patologica

### 5.1. Standardizzazione di refertazione, campionamento, stadiazione

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE			
<b>Votazione</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di fornire il referto istologico e la stadiazione sulla base della check-list ADASP</b>				

### 5.2. Classificazione delle neoplasie renali ed impatto prognostico

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO			
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte

#### Si raccomanda:

- l'utilizzo della classificazione WHO 2004 per la caratterizzazione istologica del tumore renale.
- l'utilizzo della classificazione WHO 2004 per la caratterizzazione del sottotipo istologico di tumore renale.
- di inserire nel referto anatomopatologico la presenza della trasformazione sarcomatoide in % sul totale della estensione della neoplasia in tutti gli istotipi di carcinoma renale
- di inserire nel referto anatomo patologico la presenza o meno di necrosi tumorale
- di inserire nel referto anatomo patologico la presenza o meno di invasione microvascolare tumorale

### 5.3. Gradazione

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	0	20	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce di:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utilizzare del sistema di grading secondo Fuhrman nei carcinomi a cellule chiare e carcinomi papillari, indipendentemente dalla compattazione in 2 o 3 livelli.</li> <li>• non utilizzare la gradazione nei carcinomi cromofobi.</li> </ul>				

### 5.4. Marcatori prognostici

<i>qualità globale delle evidenze per IMP3 e PCR</i>		MODERATA		
<i>qualità globale delle evidenze per altri marcatori</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio per PCR</i>		FAVOREVOLE		
<i>bilancio beneficio/rischio per altri marcatori</i>		INCERTO		
<b>Votazione per PCR</b>	0	20	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce di determinare la PCR nei pazienti con massa renale ai fini prognostici</b></p>				
<b>Votazione per gli altri marcatori</b>	0	0	0	20
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si raccomanda di non usare altri marcatori prognostici molecolari</b></p>				

### 5.5. Qual è il valore dell'esame estemporaneo sui margini di resezione in corso di nefrectomia parziale?

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	1	4	15
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si raccomanda di non eseguire l'esame estemporaneo sui margini di resezione in corso di nefrectomia parziale</b></p>				

## 6. Diagnostica

### 6.1. Diagnostica clinica: come e quali segni valutare per la diagnosi

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE
<b>La commissione ritiene che il quesito debba essere presentato solo in forma di testo senza effettuare alcuna raccomandazione</b>	

### 6.2.1. Valore dell'Eco-Tomo-Grafia nel distinguere la benignità/malignità delle masse renali

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO (*)			
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>2</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non limitarsi all'ETG per distinguere masse benigne/maligne del rene</b>				
(*) Beneficio probabilmente limitato a lesioni < 3 cm con caratteristiche "tipiche" versus esiguità della letteratura e incertezza sull'accuratezza diagnostica				

### 6.2.2. Utilizzo dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) per distinguere masse renali benigne/maligne

<i>qualità globale delle evidenze</i>	BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO (*)			
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>3</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non limitarsi all'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) per distinguere masse benigne/maligne del rene</b>				
(*) Beneficio probabilmente limitato a cisti complesse e neoplasie ipovascolari				

### 6.2.3. Valore della Tomografia Computerizzata con mezzo di contrasto nel distinguere la benignità/malignità delle masse renali

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO			
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso della TC con mdc per distinguere masse renali benigne dalle maligne</b>				

### 6.2.4. Valore della Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto nel distinguere la benignità/malignità delle masse renali

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	17	3	0
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>In alternativa alla TC che consente con un unico esame di eseguire diagnosi differenziale e stadiazione, si suggerisce l'uso della RM con MdC per distinguere lesioni benigne/maligne</b>				

### 6.3.1. Valore della stadiazione con TC total body di massa renale

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	14	6	0
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso della TC con MdC per la stadiazione delle masse renali La TC permette con un'unica indagine di ottenere sia la diagnosi che la stadiazione</b>				

### 6.3.2. Valore della stadiazione della massa renale con RM

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	0	3	17
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non usare la RM per la stadiazione delle masse renali quando sia possibile usare la TC</b>				

### 6.3.3. Valutazione della trombosi venosa associata a massa renale con TC

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	1	19	0	0
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso della TC nella valutazione della trombosi venosa associata a massa renale</b>				

### 6.3.4. Valore della FDG-PET CT nella stadiazione della massa renale

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	15	5
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non usare la FDG PET/CT per la stadiazione della massa renale</b>				

### 6.4.1. Valutazione con TC e RM della risposta alla terapia sistemica

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione per i criteri RECIST e SACT	4	16	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non usare criteri TC quali il RECIST e il SACT</b>				
Votazione per il criterio MASS	20	0	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di usare il criterio multiparametrico MASS nella TC</b>				

### 6.4.2. Valore della FDG-PET CT nella ristadiatione dopo terapia chirurgica e/o medica

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>La Commissione ha ritenuto di non formulare una raccomandazione</b>				

## 7. Terapia della lesione primitiva

### 7.1. Sorveglianza attiva

<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO (*)		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non usare la sorveglianza attiva (se non in casi non candidabili o che rifiutano la chirurgia o all'esterno di studi clinici).</b>				
(*) Gli studi per la maggior parte includono pazienti che non sono candidabili o rifiutano la chirurgia				

### 7.2. Chirurgia conservativa vs. radicale per massa renale di meno di 7 cm (T1a o T1b)

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione per neoformazioni ≤4 cm	19	1	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda la nefrectomia parziale rispetto alla radicale per neoplasie renali inferiori a 4 cm</b>				
Votazione per neoformazioni > 4 e < 7cm	13	5	2	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda la nefrectomia parziale rispetto alla radicale per neoplasie renali tra 4 e 7 cm</b>				

### 7.3. Differenze tra tecniche di chirurgia conservativa

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	1	19
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Non si raccomanda una tecnica di chirurgia conservativa specifica</b>				

### 7.4. Tempi di ischemia

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	18	2	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di limitare a 25 minuti il tempo d'ischemia calda.</b>				

### 7.5.3. Malattia di categoria da T1 a T3a

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	2	15	3	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di preferire la chirurgia radicale laparoscopica alla chirurgia a cielo aperto nella malattia di categorie T1-T3a in virtù di possibile minore morbilità.</b>				

#### 7.5.4. Malattia di categoria da T3b a T4

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	4	16
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non usare l'approccio laparoscopico: in queste categorie l'intervento a cielo aperto dovrebbe essere raccomandato come approccio di prima scelta.</b>				

#### 7.6. Nefrectomia parziale laparoscopica vs. open/laparoscopica vs. robotica

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione alla nefrectomia parziale laparoscopica	1	15	4	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di preferire la chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia a cielo aperto quando si decide di eseguire una nefrectomia parziale.</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione alla nefrectomia parziale robotica	0	2	18	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non preferire la chirurgia robotica rispetto alla chirurgia laparoscopica quando si decide di eseguire una nefrectomia parziale</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione alla nefrectomia parziale laparoscopica > 4 cm	0	2	18	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di preferire la chirurgia open alla laparoscopica nei casi "difficili": masse &gt; di 4 cm. o in rene unico</b>				

### 7.7. Ruolo ed estensione della linfadenectomia in corso di nefrectomia in pazienti non metastatici

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA (*)		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	0	20	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce di non eseguire la linfadenectomia nei pazienti non metastatici. Non è possibile, nel caso si decidesse di eseguirla, stabilire un template ideale o un numero minimo di linfodi da rimuovere.</b></p>				
<p>(*) Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi retrospettivi e dello studio EORTC 30881, abbassato di 2 livelli per inadeguata selezione dei casi e sottodimensionamento</p>				

### 7.8. La surrenectomia omolaterale in corso di nefrectomia

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	0	13	7
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce di non eseguire la surrenectomia omolaterale contestuale alla chirurgia radicale o parziale del rene per tumore renale, a meno di anomalità della ghiandola evidenziate all'imaging preoperatorio (TC, RMN).</b></p>				

### 7.9. HIFU extracorporeo/laparoscopico

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO per HIFU extracorporeo		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		SFAVOREVOLE per HIFU laparoscopico		
<b>Votazione</b>	0	0	0	20
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si raccomanda di non utilizzare l'HIFU sia extracorporeo che laparoscopico</b></p>				

### 7.10. Radiofrequenza percutanea/laparoscopica

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	16	2	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce di usare la radiofrequenza percutanea/laparoscopica qualora si decida di eseguire un trattamento mini invasivo di una massa renale</b></p>				

### 7.11. Crioterapia percutanea/laparoscopica

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione per la crioterapia percutanea	0	16	4	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
Votazione per la crioterapia laparoscopica	0	1	17	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di usare la crioterapia percutanea, e non la laparoscopica, qualora si decida di eseguire un trattamento mini invasivo di una massa renale</b>				

## 8. La chirurgia nel paziente metastatico o recidivo

### 8.1. Ruolo della nefrectomia citoriduttiva

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	4	16	2	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce la nefrectomia citoriduttiva in caso di massa renale con metastasi e paziente in buone condizioni generali</b>				

### 8.2.2. Metastasi polmonari

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	8	12	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la metastasectomia polmonare se non in casi selezionati</b>				

### 8.2.3. Metastasi epatiche

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	13	7	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di trattare le metastasi epatiche quando possibile</b>				

#### 8.2.4. Metastasi ossee.

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO			
Votazione	0	0	16	4
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la metastasectomia ossea se non in casi selezionati</b>				

#### 8.2.5. Metastasi nel Sistema Nervoso Centrale

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO			
Votazione	0	4	16	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la radioterapia stereotassica se non in casi selezionati</b>				

#### 8.2.6. Metastasi pancreatiche.

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	SFAVOREVOLE			
Votazione	0	4	8	12
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la metastasectomia pancreaticai</b>				

#### 8.2.7. Metastasi surrenaliche.

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO			
Votazione	8	8	2	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di resecare le metastasi surrenaliche</b>				

### 8.3. Chirurgia delle recidive locoregionali

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

- Si suggerisce di eseguire la terapia chirurgica della recidiva locoregionale: il beneficio clinico è paragonabile a quello ottenibile con altre resezioni metacrone di malattia metastatica di carcinoma a cellule renali.
- Alcuni fattori di malattia, volume, stato dei margini e componente sarcomatoide, sono predittivi del risultato oncologico.
- Questo setting di malattia è idoneo per l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare; non si è registrata una maggiore incidenza di eventi avversi nella chirurgia di asportazione della recidiva dopo induzione con farmaci tirosinkinasi-inibitori.

## 9. Radioterapia

### 9.1. radioterapia adiuvante dopo nefrectomia

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**Si raccomanda di non eseguire la radioterapia adiuvante**

### 9.2. radioterapia delle recidive locoregionali o delle metastasi

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**Si suggerisce di trattare le metastasi sintomatiche con RT palliativa**

## 10. Terapia Medica

### 10.1. Terapia adiuvante

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		SFAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20</b>
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**Si raccomanda di non eseguire la terapia adiuvante**

### 10.2. Terapia neoadiuvante

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	0	20
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la terapia neoadiuvante</b>				

### 10.3.2. Raccomandazione generale per il trattamento di prima linea

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di eseguire la terapia per la malattia metastatica.</b>				

### 10.3.2. Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Sunitinib

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di eseguire la terapia di prima linea per la malattia metastatica con Sunitinib come prima opzione terapeutica.</b>				

### 10.3.2. Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Bevacizumab+ Interferon- $\alpha$ 2a

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	2	18	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Bevacizumab+Interferon-<math>\alpha</math>2a è un'opzione consigliabile.</b>				

### 10.3.2. Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Pazopanib

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	14	6	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Pazopanib è un'opzione consigliabile.</b>				

### 10.3.2. Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Temezirolimus

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	0	18	2	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Temezirolimus è un'opzione consigliabile.</b>				

### 10.3.2. Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Sorafenib

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	0	1	19
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la terapia di prima linea per la malattia metastatica con Sorafenib.</b>				

### 10.3.2. Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Citochine

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	0	19	1
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Citochine è un'opzione consigliabile in casi selezionati.</b>				

### 10.3.3. Trattamento di 2a linea con Sorafenib dopo trattamento con citochine

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	16	4	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di seconda linea con Sorafenib dopo trattamento di prima linea con citochine è un'opzione consigliabile.</b>				

### 10.3.3. Trattamento di 2<sup>a</sup> linea con Everolimus dopo trattamento con TKI

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	16	4	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di seconda linea con Everolimus dopo trattamento di prima linea con TKI è un'opzione consigliabile.</b>				

### 10.3.3. Trattamento di 2<sup>a</sup> linea con Sunitinib/Bevacizumab dopo trattamento con TKI/Bevacizumab

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	12	8	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di seconda linea con Sunitinib/Bevacizumab dopo trattamento con TKI/Bevacizumab è un'opzione consigliabile in casi selezionati.</b>				

### 10.3.3. Trattamento di 2<sup>a</sup> linea con Citochine dopo trattamento con TKI/Bevacizumab

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	12	8	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di seconda linea con Citochine dopo trattamento con TKI/Bevacizumab è un'opzione consigliabile in casi selezionati.</b>				

### 10.3.4. Trattamento di 3<sup>a</sup> linea con Everolimus dopo trattamento con TKI

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	15	5	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di terza linea con Everolimus dopo trattamento con TKI è un'opzione consigliabile.</b>				

### 10.3.4. Trattamento di 3<sup>a</sup> linea con Sorafenib dopo trattamento con TKI ed Everolimus

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>La terapia di terza linea con Sorafenib dopo trattamento con TKI ed Everolimus è un'opzione consigliabile solo in casi selezionati.</b></p>				

### 10.4. Tossicità dei trattamenti sistemici con farmaci a bersaglio molecolare

#### 10.4.2.1 Cardiotoxicità

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MEDIO BASSA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitoraggio della pressione arteriosa basale e nelle settimane di trattamento.</li> <li>2. Valutazione della frazione d'eiezione basale.</li> <li>3. Aggiungere farmaci anti-ipertensivi se pressione arteriosa non controllata.</li> <li>4. Sospendere il trattamento in presenza di manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca congestizia.</li> </ol>	

#### 10.4.2.2. Fatigue

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MEDIO BASSA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Informare i pazienti sulla fatigue</li> <li>2. Valutare la presenza di fattori sottostanti e curarli</li> </ol>	

#### 10.4.2.3. Disfunzioni tiroidee

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MEDIO BASSA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. L'ipotiroidismo è un effetto collaterale riscontrato con gli inibitori tirosino-chinasi</li> <li>2. Esso richiede il pronto intervento con terapia di sostituzione, in accordo con le attuali linee guida.-</li> </ol>	

#### 10.4.2.4. Alterazioni cutanee e degli annessi

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MEDIO BASSA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La tossicità cutanea è tipica con gli inibitori tirosino-chinasi.</li> <li>2. La sindrome mani-piedi necessita di interventi preventivi e, nel caso di sua comparsa, di un precoce trattamento.</li> </ol>	

#### 10.4.2.5. Tossicità gastroenterica

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MEDIO BASSA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La diarrea è raramente severa e richiede i comuni presidi terapeutici</li> <li>2. La stomatite è frequente con everolimus e di norma reversibile</li> </ol>	

# 11. Follow up

## 11.1. Valutazione della prognosi dei pazienti operati di nefrectomia o resezione renale

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso di marcatori prognostici aggiuntivi (PCR) specialmente nell'ambito di modelli predittivi</b>				

## 11.2. Impatto del follow up sulla sopravvivenza

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di eseguire il follow up dopo nefrectomia (eventualmente modulato sulla base dell'applicazione di modelli predittivi)</b>				



# 4.

## Epidemiologia e fattori di rischio



## 4. Epidemiologia

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
4.1. Incidenza	Verificare se l'incidenza e la mortalità per tumore del rene nell'adulto sono in aumento o diminuzione. Verifica se ci sono differenze tra diverse aree geografiche (Italia altri paesi).	Dati di mortalità e di incidenza del tumore del rene forniti dai registri tumori Italiani ed internazionali, ecc.	Analisi mediante confronto tra i diversi tassi standardizzati (popolazione mondiale) delle aree geografiche/paesi presi in considerazione (e.g., score di confronto).
4.2. Fumo di tabacco e fumo passivo	Verificare e valutare il ruolo del fumo di tabacco sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.3. Obesità e attività fisica	Verificare e valutare il ruolo dell'obesità sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.4. Alimentazione/fattori nutrizionali	Verificare e valutare il ruolo della abitudini alimentari sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.5. Consumo di bevande alcoliche e altre bevande	Verificare e valutare il ruolo del consumo di caffè, te e bevande alcoliche sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.6. Occupazione/ambiente di lavoro	Verificare e valutare il ruolo dell'esposizione occupazionale sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.7. Ipertensione e uso di anti-ipertensivi	Verificare e valutare il ruolo dell'ipertensione sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.8. Storia familiare di carcinoma renale	Verificare e valutare il ruolo della storia familiare del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.9. Fattori riproduttivi	Verificare e valutare il ruolo dei fattori riproduttivi sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti femmine con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).
4.10. Suscettibilità genetica studio dei polimorfismi	Verificare e valutare il ruolo della suscettibilità genetica sul rischio di tumore del rene nell'adulto	Pazienti adulti (maschi e femmine) con tumore primitivo del rene.	Analisi mediante confronto tra i diversi risultati (e.g., score di rischio).

# 4.1. Incidenza - Mortalità

## Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Tassi di incidenza standardizzati per aree geografiche
2. Tassi di mortalità standardizzati per aree geografiche
3. Trends di andamento negli ultimi 20 anni

## 4.1.1. Incidenza - Mortalità

Nel loro insieme i tumori del rene sono per incidenza nel mondo il 5,2% del totale dei tumori negli uomini e 2,8% nelle donne, con circa 168.000 nuovi casi/anno (72.000 morti/anno) e 103.000 nuovi casi/anno (44.000 morti/anno) rispettivamente negli uomini e nelle donne [1]. Sono al 15° posto tra i tumori più frequenti negli uomini e al 17° posto nelle donne. Nell'adulto, i tumori del rene che sorgono nel parenchima renale (più del 90%) sono principalmente adenocarcinomi, e sono conosciuti come carcinomi del rene (renal cell carcinoma - RCC), mentre quelli che sorgono nelle pelvi (meno del 10%) sono principalmente carcinomi a cellule transizionali. La maggior parte degli adenocarcinomi sono del sottotipo a cellule chiare (~50%), seguita dai carcinomi non altrimenti specificati (~27%), dai papillari (~11%), dai sottotipi cromofobi (~5%) e da altri sottotipi (~7%) [2].

L'incidenza dei tumori del rene varia sostanzialmente nel mondo con tassi di incidenza elevati in Europa ed in nord-America e bassi in Asia e in sud-America. In Europa i tassi di incidenza tra gli uomini differiscono più di 5-volte, da 2,9 per 100.000 casi/anno in Serbia a 15,2 per 100.000 casi/anno nella Repubblica Ceca [3].

L'analisi dei trend di mortalità in Europa (1981-2000) ha mostrato tra gli uomini una diminuzione del tasso standardizzato significativa nei Paesi del nord Europa (variazione percentuale annua: APC: -1,0%, -0,9% e -0,5%, rispettivamente per Danimarca, Svezia e Austria). Tutti gli altri paesi hanno mostrato un aumento significativo della mortalità con gli incrementi più elevati nei Paesi dell'Est e del sud Europa (APC: +2,5% in Bulgaria, +1,9% in Ungheria, +3,0% in Spagna e +2,2% in Grecia). Allo stesso modo i trend di mortalità nelle donne hanno mostrato una diminuzione significativa di mortalità in Danimarca (APC: -1,4%) e in Svezia (APC: -1,05%). Viceversa, incrementi di mortalità seppur deboli erano osservati nei paesi dell'Est e nel sud Europa [4].

In Italia, nel periodo 2003-2005, i tumori del rene hanno rappresentato il 3,8% dell'incidenza di tutti i tumori nella popolazione maschile e il 2,5% nella popolazione femminile. In termini di mortalità hanno rappresentato 2,8% e il 1,9% di tutti i decessi per tumore tra gli uomini e le donne rispettivamente. I tassi di incidenza stimati nell'area coperta dai registri tumori sono stati di 26,4 casi per 100.000 uomini e 13,4 casi per 100.000 donne. L'analisi dei trend di incidenza, espressi come APC, non ha mostrato variazioni significative (APC: +0,3 e +1,1 rispettivamente negli uomini e nelle donne). Inoltre, i tassi di incidenza e mortalità sono abbastanza omogenei nelle aree del nord e del centro Italia, mostrando invece tassi più bassi nell'Italia meridionale ed insulare [5].

## 4.1.2. Sintesi

1. C'è una convincente evidenza di una più alta incidenza del tumore del rene nei paesi Europei e nord America rispetto ai paesi Asiatici.
2. C'è una convincente evidenza di una più alta incidenza del tumore del rene nei paesi dell'Est Europa rispetto ai paesi del nord Europa.
3. C'è una convincente evidenza che l'analisi dei trend di incidenza in Italia non ha mostrato variazioni significative.

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE
<b>La commissione ritiene che il quesito debba essere presentato solo in forma di testo senza effettuare alcuna raccomandazione</b>	



## 4.2.

# Fumo di tabacco, fumo passivo

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene e abitudine al fumo di tabacco per sesso e strati di età
2. Rischio per il tumore del rene e età inizio fumo
3. Rischio per il tumore del rene e durata del fumo
4. Diminuzione del rischio negli ex-fumatori e anni di dismissione

### 4.2.1. Fumo di tabacco

Il rischio di RCC e fumo di tabacco è stato valutato in molti studi caso-controllo di popolazione e/o ospedalieri e in studi di coorte. Nel 2002, un gruppo di lavoro dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) di Lione, ha riassunto le evidenze scientifiche sull'effetto del fumo di tabacco e rischio di tumore [6], confermando la sua associazione con i RCC [7]. Successivamente, in una meta-analisi di 24 lavori pubblicati nel periodo 1968-2003 (19 studi caso-controllo e 5 di coorte), Hunt et al (2005) [8] hanno trovato che il rischio relativo (RR) di RCC per i fumatori in confronto ai mai fumatori era RR=1,38 (95% intervallo di confidenza, IC: 1,27-1,50). In particolare, il rischio per i maschi fumatori era RR=1,54 (95% IC:1,42-1,68) e per le donne fumatrici era RR=1,22 (95% IC:1,09-1,36). Sia per gli uomini che per le donne il rischio era correlato con il numero di sigarette fumate, con un rischio per chi fuma più di 20 sigarette/die di RR=2,03 e RR=1,58 rispettivamente per uomini e donne. Inoltre, i vantaggi di smettere di fumare erano confermati, con una riduzione maggiore del rischio, per i soggetti che hanno smesso di fumare da più di 10 anni rispetto a quelli che hanno smesso da  $\leq 10$  anni.

I lavori più recenti della letteratura scientifica, 3 studi caso-controllo [9-11] e 2 di coorte [12,13], hanno evidenziato come i fumatori hanno un rischio (OR) tra 1,2 e 2,0 di avere un RCC in confronto ai mai fumatori. Confermando i risultati riportati nella meta-analisi di Hunt et al (2005) [8].



## 4.2.2. Cessazione del fumo

L'effetto positivo della cessazione dell'abitudine al fumo è stato evidenziato soprattutto tra la popolazione maschile rispetto a quella femminile. Tra questa, la riduzione del rischio di RCC era significativamente più elevata nei maschi che hanno smesso di fumare da più di 10 anni rispetto a quelli che hanno smesso da  $\leq 10$  anni [8].

I lavori più recenti della letteratura, 2 studi [9,11] hanno mostrato un trend significativo nella riduzione del rischio con gli anni di cessazione dal fumo. In particolare, in confronto a periodi brevi di cessazione del fumo (<10 anni) i lunghi periodi (>20 anni) hanno evidenziato una riduzione significativa del rischio con valori di OR=0,7 e OR=0,30 rispettivamente nello studio di Parker et al, 2003 [9] e Theis et al, 2008 [11].

## 4.2.3. Fumo passivo / fumo ambientale

Pochi sono gli studi che hanno trovato un'associazione tra fumo passivo e RCC. I dati più recenti della letteratura scientifica, 2 studi caso-controllo [10,11] hanno riportato un rischio elevato per i soggetti mai fumatori che sono stati esposti (i.e., giorni/settimana) al fumo in casa e/o al lavoro e/o in un ambiente pubblico per >20 anni rispetto ai mai esposti (ORs: 3,9 e 1,8 rispettivamente per uomini e donne; Hu et al, 2005 [10] o per esposizioni elevate (ore/settimana: quartile più alto) rispetto a basse (quartile più basso) (OR=4,0 per entrambi i sessi; Theis et al, 2008 [11]).

## 4.2.4. Meccanismo

Il preciso meccanismo con il quale il fumo di sigaretta può causare RCC non è stato del tutto chiarito. Tuttavia, il rischio di RCC sembra attribuirsi al grande numero di sostanze cancerogene contenute nel fumo, come il 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanone (NNK) una delle N-nitrosamine cancerogene più frequenti nel fumo di sigaretta. La bassa capacità di riparazione del danno al DNA, indotto da NNK, è molto probabilmente il meccanismo che favorisce l'insorgenza del RCC. Clauge et al (2009) [15] hanno evidenziato come campioni di linfociti da sangue periferico di pazienti con RCC avevano un maggior danno al DNA in confronto a campioni presi da controlli sani dopo trattamento con un cancerogeno del tabacco come 4-[(acetoximetil)nitrosamino]-1-(3-piridil)-1-butanone (NNKOAc). Inoltre, il rischio di RCC aumentava con l'aumento del livello di danno al DNA nei linfociti trattati con NNKOAc nei casi rispetto ai controlli, anche dopo aggiustamento per abitudine al fumo ed altri fattori di confondimento. Queste osservazioni hanno suggerito che l'aumentata sensibilità alla nitrosamina chetonica (NNK) contenuta nel fumo di sigarette può predisporre alla suscettibilità individuale al rischio di RCC.

## 4.2.5. Sintesi

1. C'è una convincente evidenza che il fumo di sigaretta aumenti sostanzialmente il rischio di carcinoma del rene; è stato stimato che il fumo di sigaretta sia responsabile di circa il 50% dei carcinomi del rene negli uomini e di circa il 20% nelle donne.
2. C'è una possibile associazione con il fumo passivo e il rischio di tumore del rene.



<i>Raccomandazioni</i>				
<b>Fumo di tabacco e fumo passivo</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Non fumare.</b></li><li>• <b>Non fumare in presenza di altri.</b></li><li>• <b>Se fumi, smetti il più presto possibile.</b></li></ul>				





## 4.3. Obesità e attività fisica

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene e indice di massa corporea
2. Rischio per il tumore del rene e indice di massa corporea stratificato per sesso.
3. Rischio per il tumore del rene e indice di massa corporea in diversi periodi della vita

### 4.3.1. Sovrappeso

L'eccesso di peso corporeo, misurato attraverso l'indice di massa corporea (IMC), è stato riconosciuto come un importante fattore di rischio per i RCC, sia nei soggetti sovrappeso (IMC tra 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>) che in quelli obesi (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Una meta-analisi [16] di studi prospettici ha messo in evidenza una associazione positiva tra IMC e RCC con un rischio stimato (per ogni incremento di IMC di 5 kg/m<sup>2</sup>) pari a 1,24 negli uomini e a 1,34 nelle donne. I risultati, inoltre, suggerivano una più forte associazione nelle donne che negli uomini.

I lavori più recenti della letteratura scientifica, 3 studi caso-controllo [17-19] e 6 studi di coorte [20-25], hanno evidenziato dei trend significativi di aumento di rischio con l'aumentare dell'IMC, con un rischio, nelle persone obese (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) fino a 3 volte maggiore rispetto alle persone normo-peso (IMC tra 18,0 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>).

### 4.3.2. Circonferenza vita- fianchi

Un altro indice molto importante per la valutazione del rischio di RCC è la distribuzione del grasso addominale che viene misurata come rapporto vita/fianchi (waist-to-hip ratio: WHR). Alcuni studi hanno suggerito un incremento di rischio di RCC con l'incremento del rapporto WHR [19,21], ma le evidenze sono ancora molto limitate per concludere che l'obesità addominale sia un fattore di rischio indipendente dal IMC o dal peso corporeo. In entrambi gli studi, gli autori hanno trovato un incremento del rischio del 50% per valori alti di WHR (terzile più alto) verso valori bassi (terzile più basso) per entrambi i sessi.



### 4.3.3. Attività fisica

Pochi sono gli studi che hanno esaminato la relazione tra attività fisica, sia come attività occupazionale e/o di tempo libero, e rischio di RCC, ma i loro risultati non hanno evidenziato in modo convincente questa associazione.

I lavori più recenti della letteratura, 3 studi caso-controllo [17,26,27] ed 1 studio di coorte [28] hanno evidenziato un trend nella diminuzione del 20%-35% del rischio di RCC in soggetti con una attività fisica moderata-forte rispetto ad una attività fisica nulla-lieve.

### 4.3.4. Meccanismo

Molti meccanismi possono spiegare l'aumento di rischio di RCC nelle persone obese. Questi meccanismi includono l'ipossia cronica del tessuto renale, l'insulino resistenza, l'iperinsulinemia compensatoria, l'alterato "milieu" endocrino, la produzione di adipochine, la risposta infiammatoria indotta dall'obesità, la perossidazione lipidica e lo stress ossidativo; comunque l'evidenza di questi meccanismi nell'uomo è limitata [29].

### 4.3.5. Sintesi

1. C'è una convincente evidenza che il sovrappeso e obesità aumenti il rischio di carcinoma del rene.
2. E' stato stimato che sovrappeso/obesità sia responsabile di circa il 10% dei carcinomi del rene negli uomini e di circa il 17% nelle donne.
3. E' stato stimato che l'attività fisica possa prevenire circa 15%-20% dei carcinomi del rene.

#### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	20	0	0	0
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mantieni il peso-forma per il tuo sesso e la tua età.</b></li><li>• <b>Evita l'aumento di peso e l'aumento della circonferenza addominale nel corso della vita.</b></li><li>• <b>Fai ogni giorno un'attività fisica moderata, equivalente ad una passeggiata a passo svelto per almeno 30 minuti.</b></li><li>• <b>Limita le abitudini sedentarie</b></li></ul>				

## 4.4.

# Alimentazione e fattori nutrizionali

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene e diversi tipi di alimenti
2. Rischio/protezione per il tumore del rene e consumo di frutta.
3. Rischio/protezione per il tumore del rene e consumo di verdura.
4. Rischio/protezione per il tumore del rene e macronutrienti

### 4.4.1.

## Consumo di frutta e verdura

Variazioni geografiche di incidenza e mortalità suggeriscono un ruolo per alcuni fattori ambientali e dell'alimentazione nell'eziologia del RCC. In particolare, le abitudini alimentari associate con uno stile di vita occidentale è stato proposto come potenziale fattore di rischio per RCC.

Un'alimentazione ricca in frutta e verdura, che contiene sostanze ritenute anticancerogene e antimutagene è raccomandata nella prevenzione dei tumori. Tuttavia, mancano ancora evidenze convincenti del ruolo protettivo che questa ha nello sviluppo del RCC, in quanto gli studi epidemiologici hanno dato risultati non conclusivi.

Gli studi caso-controllo recentemente pubblicati [30-33] hanno trovato che elevati consumi di verdura verso bassi consumi erano associati con una diminuzione del rischio di RCC tra il 20% e il 40%. Tuttavia, solo uno studio di coorte [34] su 5 [34-38] ha trovato un effetto protettivo (OR=0,49).

Viceversa, nessun effetto protettivo è stato trovato per il consumo di frutta (alto verso basso) in uno studio caso-controllo [39] e 4 studi di coorte [34,35,37,38].

Il consumo congiunto di frutta e verdura è stato recentemente analizzato in una pool analisi di 13 studi prospettici [39]. Tale studio ha riportato un effetto protettivo sul rischio di RCC (RR=0,68; 95% CI:0,54-0,87) per un consumo  $\geq 600$  g/die di frutta e verdura in confronto ad un consumo di  $< 200$  g/die.

Inoltre, lo studio di Lee et al (2009) [39], ha evidenziato come per alcuni specifici carotenoidi, il rischio relativo calcolato comparando alti verso bassi consumi era di 0,87 per  $\alpha$ -carotene, 0,82 per il beta-carotene e 0,86 per  $\beta$ -criptoxantine. Altri componenti della frutta e della verdura sembrano esercitare un effetto protettivo sul rischio di RCC, come le vitamine E, C e la tiamina [40], i flavoni [41], il retinolo [42] e la vitamina D [43].



## 4.4.2.

### Consumo di carne rossa e grassi animali

La maggioranza dei recenti studi epidemiologici che hanno valutato l'associazione tra consumo di carne e rischio di RCC, hanno trovato un significativo aumento di rischio di RCC con ORs tra: 1,7 e 4,4 [30,31,33,44].

In una meta-analisi di studi caso-controllo [45] il consumo di carne rossa o insaccati di carne era associato con l'incremento di rischio di RCC. Per contro, questa associazione di rischio non era stata confermata in due pool analisi di studi di coorte successive [45,47], suggerendo che il ruolo del consumo della carne necessita di ulteriori studi.

Altri gruppi di alimenti che includono pesce, carne di pollo e derivati del latte non hanno mostrato nessuna associazione con il rischio di RCC sia in studi caso-controllo [49] che di coorte [48]. Va segnalato, inoltre, come alti consumi di grassi insaturi o poli-insaturi (che derivano principalmente dall'olio di oliva) verso bassi consumi hanno evidenziato una diminuzione del rischio di RCC (OR=0,50) [49].

## 4.4.3.

### Meccanismo

Ci sono molti componenti della frutta e della verdura che potenzialmente potrebbero influenzare il rischio di RCC attraverso le loro capacità antiossidante e detossificante di alcuni cancerogeni; bloccando la formazione di nitrosamine e gli effetti sulla metilazione del DNA; aumentando l'apoptosi delle cellule del cancro e diminuzione della proliferazione cellulare [61]. I carotenoidi sono noti per le loro proprietà antiossidanti e possono inibire la cancerogenesi prevenendo il danno del DNA indotto dai radicali liberi. La vitamina C, conosciuta per le sue capacità antiossidanti, ha la capacità di prevenire la formazione di nitrosamine e altri composti N-nitroso [62].

## 4.4.4.

### Sintesi

1. C'è una probabile evidenza di una riduzione del rischio di carcinoma renale per consumi elevati di verdura.
2. C'è una probabile evidenza di una riduzione del rischio di carcinoma renale per alcune vitamine (cioè  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -criptoxantine) contenute nella frutta.
3. C'è una possibile evidenza di un aumento del rischio di carcinoma renale per consumi elevati di carne rossa e/o insaccati.

#### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Consuma almeno tre porzioni di verdura-frutta al giorno perché, se anche la probabilità di prevenire il carcinoma renale è bassa o moderata, si possono prevenire gli altri tumori più frequenti nella popolazione</b>				



## 4.5.

# Consumo di bevande alcoliche e altre bevande

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene per consumo di caffè
2. Rischio per il tumore del rene per consumo di te
3. Rischio per il tumore del rene per consumo di bevande alcoliche

### 4.5.1. Consumo di bevande alcoliche

I lavori pubblicati di recente nella letteratura, 3 studi caso-controllo [50-52] che hanno confrontato alti consumi (quartile più alto) di alcol (e.i., vino e birra) verso bassi consumi (quartile più basso), hanno trovato una significativa diminuzione del rischio di RCC di circa il 30% (ORs tra 0,5 e 0,7). Allo stesso modo su 4 studi coorte pubblicati [53-56] solo uno è risultato negativo [56], mentre gli altri hanno confermato una associazione inversa tra alti consumi di alcol e rischio di RCC (ORs tra 0,53 e 0,66).

In una pool analisi di 13 studi di coorte [57], gli autori hanno trovato una significativa riduzione del rischio di RCC nei soggetti con elevati consumi di vino e birra verso bassi consumo (RRs: 0,72 e 0,87 rispettivamente).

Per quanto riguarda il consumo di caffè, solo uno studio caso-controllo [58] ha riportato un moderato eccesso di rischio tra i bevitori di caffè (OR: 1,3), mentre un altro studio caso-controllo [59] e uno di coorte [60] sono risultati negativi. I risultati di una di pool analisi di studi di coorte [57] non hanno evidenziato alcun incremento significativo di rischio di RCC per alti consumi di caffè verso bassi consumi. In aggiunta, nessuna associazione significativa è emersa tra consumi di té e bevande non alcoliche e rischio di RCC.

### 4.5.2. Meccanismo

Una possibile spiegazione dell'associazione inversa tra consumo di bevande alcoliche e rischio di RCC è data dall'effetto dell'alcol sul metabolismo dell'insulina [63]. Una indiretta evidenza a sostegno di questa ipotesi suggerisce che l'insulino resistenza può aumentare il rischio di RCC. Altri possibili meccanismi di protezione sono il consumo di liquidi (i.e., diluizione delle sostanze cancerogene) e/o la presenza di composti antiossidanti contenuti in alcune bevande alcoliche (i.e., vino rosso).

### 4.5.3. Sintesi

1. C'è una convincente evidenza di una riduzione del rischio di carcinoma renale per consumi moderati di bevande alcoliche (i.e., vino rosso) e di liquidi in generale.
2. Non ci sono evidenze sull'associazione tra rischio di carcinoma renale e consumo di tè o caffè.

<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Consuma molti liquidi in particolare l'acqua.</b></li><li>• <b>L'associazione inversa fra bevande alcoliche e carcinoma del rene non dovrebbe incoraggiare la loro assunzione se non in quantità moderate</b></li></ul>				

## 4.6.

# Occupazione/ambiente di lavoro

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il RCC per tipo di occupazione e anni di esposizione
2. Rischio per il RCC per tipo di sostanza chimica e anni di esposizione

### 4.6.1.

## Occupazione

Il carcinoma renale non è generalmente considerato una malattia occupazionale, sebbene siano state riportate delle associazioni con alcuni tipi di occupazione e relative esposizioni ad alcuni agenti industriali. Il tricloroetilene (TCE), considerato un probabile cancerogeno dalla IARC [64], è la sostanza chimica più largamente studiata in relazione al rischio di RCC.

Due meta-analisi recentemente pubblicate [65,66], hanno trovato un rischio di RCC tra 1,5 e 2,0 tra coloro che sono esposti a TCE e che questo rischio aumentava con l'aumentare dei livelli di esposizione. Tuttavia, le limitazioni incontrate negli studi (i.e., farmacocinetica, co-esposizione ad altri solventi) hanno impedito di stabilire una vera associazione causale.

E' noto inoltre, come alti livelli di esposizione a sostanze come cadmio, piombo ed arsenico sono riconosciuti essere nefrotossici. Studi sulle occupazioni che possono avere esposizioni a questi agenti (i.e., metalmeccanici, tipografi e i lavoratori delle raffinerie di petrolio) hanno suggerito una associazioni con il rischio di RCC, ma queste associazioni non sono state osservate in maniera consistente [67,68]. Tuttavia, questi studi basati soltanto sul titolo di lavoro e impiego nell'industria sono limitati da una mancanza di informazioni sull'esposizione specifica.

### 4.6.2.

**Meccanismo:** Contatto con sostanze cancerogene.

### 4.6.3. Sintesi

C'è una possibile evidenza di un aumento del rischio di carcinoma renale per esposizione elevate a tricloroetilene (TCE).

<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	20	0	0	0
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Non utilizzare il tricloroetilene (cancerogeno).</b></li></ul>				

## 4.7.

# Ipertensione e uso di anti-ipertensivi

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il RCC e storia di ipertensione: età di diagnosi, tipo e durata del trattamento

### 4.7.1.

## Ipertensione

L'ipertensione è la malattia cronica più diffusa con una prevalenza stimata nella popolazione occidentale tra il 20% e 40%. Una ipertensione non controllata può portare ad una malattia cronica del rene, al peggioramento della funzionalità renale e al progressivo avanzamento della fase finale della malattia renale, condizione che può predisporre allo sviluppo del RCC. A tal proposito, esistono sufficienti evidenze che dimostrano che l'ipertensione predispone allo sviluppo del RCC.

I lavori pubblicati di recente nella letteratura, 7 studi di coorte [69-75] e uno studio caso-controllo [76], hanno trovato un rischio di RCC di circa 2 nei soggetti con una lunga storia di ipertensione. In particolare, gli studi di coorte prospettici, che misuravano la pressione del sangue prima dell'insorgere della malattia [69,70,74,75], hanno riportato una associazione dose-risposta con il rischio di RCC che aumentava con l'aumentare della pressione del sangue. Questi autori hanno trovato che i soggetti con pressione sistolica  $\geq 160$  mmHg rispetto a soggetti con pressione sistolica sotto 130 mmHg hanno un rischio relativo di RCC tra 1,7 e 2,5.

Gli utilizzatori di diuretici e altri farmaci anti-ipertensivi hanno un elevato rischio di RCC, ma un effetto di questi farmaci indipendente dall'ipertensione stessa non è stato stabilito [75,69,71,73,77]. Il contributo indipendente del livello della pressione del sangue e l'anti-ipertensivo usato per la cura è in generale difficile da distinguere, perché la maggior parte degli studi sono basati sulla diagnosi di ipertensione che è inevitabilmente unita al trattamento con farmaci anti-ipertensivi.

Malgrado la forte relazione tra obesità ed ipertensione, questi disordini sembrano essere indipendentemente associati con il rischio di RCC. Il rischio di RCC è più elevato tra i soggetti che sono contemporaneamente obesi ed ipertesi rispetto ai soggetti che riportano uno solo di questi disordini [78,75,73].

## 4.7.2. Meccanismo

I meccanismi biologici alla base dell'associazione tra l'ipertensione e RCC non sono del tutto chiari, ma possono includere l'ipossia cronica renale e la ossidazione lipidica con formazione di diversi tipi di ossigeno reattivo [79].

## 4.7.3. Sintesi

1. C'è una convincente evidenza di un aumento del rischio di carcinoma renale nei soggetti con ipertensione.
2. C'è una convincente evidenza di un rischio maggiore di carcinoma renale nei soggetti che sono contemporaneamente obesi e ipertesi, rispetto ai soggetti che riportano uno solo di questi disordini.
3. Non c'è una convincente evidenza di un aumento del rischio di carcinoma renale nei soggetti trattati con diuretici e altri farmaci anti-ipertensivi.

<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tieni sotto controllo la tua pressione del sangue.</b></li><li>• <b>Mantieni il peso-forma per il tuo sesso e la tua età.</b></li><li>• <b>Evita l'aumento di peso</b></li></ul>				

## 4.8. Storia familiare di carcinoma renale

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene e familiarità

### 4.8.1. Storia familiare

Pochi studi epidemiologici analitici hanno investigato la relazione tra la storia familiare di cancro delle vie urinarie come un potenziale fattore di rischio di RCC. Nel 2001, Gago-Dominguez et Al(2001) [80] hanno pubblicato un lavoro dove mettevano in evidenza che i soggetti con un parente di primo grado affetto da cancro del rene, avevano un rischio significativo di RCC (OR: 2,5; 95% IC:1,04-5,9), dopo aver aggiustato per i principali fattori di confondimento. Tale risultato è stato confermato da 3 recenti studi caso-controllo [81-83] e da uno di meta-analisi [84].

### 4.8.2. Meccanismo

E' noto che RCC ereditario insorge nelle sindromi familiari tra le quali la più nota è la malattia di von Hippel-Lindau (VHL), caratterizzata dal gene VHL e da predisposizione ad un numero di malattie nei membri della famiglia. Solo una piccola proporzione di pazienti con RCC provengono da queste famiglie affette da VHL. Tuttavia, una predisposizione familiare è stata dimostrata in casi di RCC sporadici, dove può esistere una suscettibilità genetica con bassa penetranza, ma con una più elevata frequenza che può causare più casi di RCC in questa popolazione. L'osservazione che gli effetti recessivi possano essere importanti nella familiarità di RCC, in contrasto con VHL, supporta l'esistenza di una suscettibilità genetica a bassa penetranza. L'interazione tra l'esposizione ai fattori di rischio ambientale e la suscettibilità genetica degli individui esposti sembra influenzare il rischio di sviluppare un RCC sporadico.

### 4.8.3. Sintesi

1. C'è una probabile evidenza che i pazienti che hanno una storia di carcinoma renale in un familiare di primo grado siano a rischio di carcinoma renale.
2. C'è una probabile evidenza che i pazienti con carcinoma renale abbiano un parente di primo grado con un rischio aumentato di avere un carcinoma renale.

<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Raccomandazione di informare i parenti:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>I parenti di pazienti con carcinoma renale dovrebbero essere informati sul rischio aumentato che qualcuno dei componenti della loro famiglia possa avere un carcinoma renale.</b>				

## 4.9. Fattori riproduttivi

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene e parità

### 4.9.1. Fattori riproduttivi

Differenze di incidenza tra i sessi e i risultati emersi da alcuni studi sperimentali e clinici hanno suggerito un probabile ruolo dei fattori ormonali e riproduttivi nella patogenesi del RCC nelle donne. Tuttavia, ci sono pochi e conclusivi lavori scientifici che supportano questo tipo di associazione.

La maggior parte dei lavori pubblicati di recente [86-91], hanno trovato un aumentato di rischio di RCC tra 1,4 e 1,9 nelle donne con uno o più figli rispetto alle donne nullipare. Inoltre, alcuni autori [90,86] hanno trovato una diminuzione del rischio di RCC in donne con una età al primo figlio superiore a 25-30 anni. I meccanismi che supportano questa associazione tra RCC e la parità non sono del tutto stati chiariti. Allo stesso modo, da spiegare rimane l'associazione positiva tra RCC con altri fattori riproduttivi, come l'uso di contraccettivi orali e la terapia sostitutiva in menopausa [92].

### 4.9.2. Meccanismo

L'associazione tra RCC e la parità può riflettere l'associazione delle normali gravidanze con l'iperfiltrazione [93,94]. Sulla base di studi sugli animali, l'iperfiltrazione glomerulare può avere un ruolo nello sviluppo di una glomerulosclerosi [95], che rende i nefroni più suscettibili all'azione dei cancerogeni. Inoltre, la gravidanza associata all'aumento di peso potrebbe giustificare, parzialmente, l'associazione della parità con il rischio di RCC [87]. Recentemente, è stato fatto un tentativo per provvedere a unificare la spiegazione della perossidazione lipidica [96]. Gago-Dominguez et al (2002) [96] hanno notato che la perossidazione lipidica era aumentata tra i soggetti obesi e ipertesi, e che nei modelli animali la perossidazione lipidica dei tubuli renali prossimali ha mostrato essere una condizione necessaria per indurre chimicamente la cancerogenesi renale.



## 4.9.3. Sintesi

1. C'è una possibile evidenza di un aumento del rischio di carcinoma renale nelle donne con una alta parità ( $\geq 4$  figli).
2. C'è una possibile evidenza di una riduzione del rischio di carcinoma renale nelle donne con una alta età al primo figlio/a nato/a ( $>30$  anni).

### *Raccomandazioni*

<i>qualità globale delle evidenze</i>	BASSA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTA
<b>La commissione ha ritenuto di non effettuare una raccomandazione</b>	



## 4.10.

### Suscettibilità genetica, studio dei polimorfismi

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Rischio per il tumore del rene e polimorfismi genetici

#### 4.10.1. Suscettibilità genetica

La relazione tra esposizione a fattori di rischio ambientali e la suscettibilità genetica di soggetti esposti è ritenuta influenzare il rischio di sviluppare un RCC [97].

Alcuni studi hanno identificato dei geni (nei leucociti del DNA) [98], che possono avere un ruolo nella cancerogenesi del rene, attraverso lo studio di singoli polimorfismi genetici (single nucleotide polymorphisms – SNP) [99].

I geni che codificano l'enzima glutatione S-tranferasi (GST) e che includono GSTM1, GSTT1 e GSTP1 sono i più studiati in relazione al rischio di RCC. Gli enzimi GST sono attivi nella detossificazione degli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nel fumo di tabacco, dei solventi alogenati e di altri cancerogeni ambientali, esercitando un effetto protettivo sulle cellule.

I dati più recenti della letteratura, 4 studi caso controllo, due studi [100,101], hanno trovato che la distribuzione del genotipo GSTM1-null non era diversa tra i casi di RCC e i controlli, ed era indipendente dall'esposizione al fumo di tabacco. Per contro, gli altri due studi hanno trovato che tra i soggetti esposti a metalli pesanti o pesticidi quelli con genotipo GSTM1-positivo (con almeno un allele GSTM1\*A o GSTM1\*B) hanno un rischio più elevato di RCC rispetto ai soggetti con GSTM1-null [102,103]. Allo stesso modo i dati pubblicati sull'associazione tra il genotipo GSTT1-null e il rischio di RCC sono contraddittori. Il genotipo GSTT1-null è stato ipotizzato essere associato con un aumento di rischio di RCC, a causa di una ridotta protezione contro l'ossidazione endogena reattiva. Tuttavia, solo uno studio caso-controllo ha trovato un aumento di rischio di RCC associato con il genotipo GSTT1-null [101], mentre l'altro studio [100] ha trovato una associazione positiva tra RCC e il genotipo GSTT1-positivo (GSTT1\*1). Questi

risultati diversi potrebbero dipendere da una variazione casuale, tuttavia, non è da escludere che l'effetto del genotipo GSTT1 possa variare in funzione dei modelli di esposizione dei fattori di rischio ambientali per RCC. Ad esempio, nei soggetti che erano esposti a metalli pesanti o pesticidi, il genotipo GSTT1-positivo era anche associato con un aumento di rischio per RCC [102,103]. Questi risultati potrebbero sostenere l'ipotesi che entrambi i polimorfismi GSTM1 e GSTT1 possono interagire con alcuni fattori ambientali, in particolare esposizioni a sostanze tossiche occupazionali, modificando il rischio di RCC.

Un altro polimorfismo legato al rischio di RCC è il genotipo N-acetiltransferasi 2 (NAT2) che è coinvolto nel metabolismo delle arilamine contenute nel fumo di tabacco. Di recente, uno studio caso-controllo ha trovato che i soggetti con un genotipo lento-acetilatore verso un veloce-acetilatore hanno un aumento di rischio di circa 2-volte di RCC [104]. Tuttavia, studi meno recenti non hanno evidenziato questa tipo di relazione.

## 4.10.2. Meccanismo

I polimorfismi dei geni NAT2 e NAT1 (lenti o veloci acetilatori) e GSTM1 (null o non-null) possono modificare il metabolismo dei cancerogeni presenti nel fumo di tabacco e in certe esposizioni occupazionali, aumentando (NAT2 veloce acetilatore; GSTM1 non-null) o rallentando (NAT2 lento acetilatore; GSTM1 null) la loro detossificazione.

## 4.10.3. Sintesi

E' possibile che la suscettibilità genetica e la sua interazione con l'esposizione ad alcuni fattori di rischio ambientali aumenti il rischio di alcuni tumori del rene.

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO
<b>La commissione ha ritenuto di non votare.</b>	

## 4.11. Bibliografia

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010; <http://globocan.iarc.fr>
- 2) Homer MJ et al. (eds). SEER Cancer Statistic Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2009; <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006>.
- 3) Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008;101(8):949-958.
- 4) Pérez-Farínós N, López-Abente G, Pastor-Barriuso R. Time trend and age-period-cohort effect on kidney cancer mortality in Europe, 1981-2000. *BMC Public Health.* 2006;6:119.
- 5) AIRT Working Group. I Tumori in Italia, Rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). *Epidemiologia & Prevenzione.* Anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 (supplemento n. 1); <http://www.registri-tumori.it>
- 6) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Vol. 83.* 2004.
- 7) Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, Matos E, Samet J, Sitas F, Smith J, Stayner L, Straif K, Thun MJ, Wichmann HE, Wu AH, Zaridze D, Peto R, Doll R. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(2):99-106.
- 8) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114(1):101-108.
- 9) Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol.* 2003 Apr;13(4):245-251.
- 10) Hu J, Ugnat AM; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer.* 2005;41(5):770-778.
- 11) Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer.* 2008;8:387.
- 12) Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, Curhan GC. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16(9):1099-1106.
- 13) Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):932-940.
- 14) Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, Janout V, Kollarova H, Foretova L, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Rothman N, Boffetta P, Chow WH. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer.* 2008;99(11):1912-1915.
- 15) Claughe J, Shao L, Lin J, Chang S, Zhu Y, Wang W, Wood CG, Wu X. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis.* 2009;30:706-710.

- 16) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-578.
- 17) Pan SY, DesMeules M, Morrison H, Wen SW; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Obesity, high energy intake, lack of physical activity, and the risk of kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2453-2460.
- 18) Máchová L, Cížek L, Horáková D, Koutná J, Lorenc J, Janoutová G, Janout V. Association between obesity and cancer incidence in the population of the District Sumperk, Czech Republic. *Onkologie*. 2007;30(11):538-542.
- 19) Dal Maso L, Zucchetto A, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, Canzonieri V, Garbeglio A, Negri E, Tonini A, La Vecchia C, Franceschi S. Renal cell cancer and body size at different ages: an Italian multicenter case-control study. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):582-591.
- 20) van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeny LA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(12):1159-1167.
- 21) Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guernec G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van Guelpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(13):920-931.
- 22) Lukanova A, Björ O, Kaaks R, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G, Stattin P. Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health and Disease Cohort. *Int J Cancer*. 2006;118(2):458-466.
- 23) Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):932-940.
- 24) Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, Chow WH. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(3):268-277.
- 25) Sawada N, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S; JPHC Study Group. Body mass index and subsequent risk of kidney cancer: a prospective cohort study in Japan. *Ann Epidemiol*. 2010;20(6):466-472.
- 26) Tavani A, Zucchetto A, Dal Maso L, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C. Lifetime physical activity and the risk of renal cell cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(9):1977-1980.
- 27) Moore SC, Chow WH, Schatzkin A, Adams KF, Park Y, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):149-157.
- 28) Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR. Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer*. 2004;108(4):600-605.
- 29) Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:975-987.
- 30) Bravi F, Bosetti C, Scotti L, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Food groups and renal cell carcinoma: a case-control study from Italy. *Int J Cancer*. 2007;120(3):681-685.
- 31) Hsu CC, Chow WH, Boffetta P, Moore L, Zaridze D, Moukheria A, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Brennan P. Dietary risk factors for kidney cancer in Eastern and Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;166(1):62-70.
- 32) Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, Zucchetto A, Dal Maso LD, Franceschi S, La Vecchia C. Fibre intake and renal cell carcinoma: A case-control study from Italy. *Int J Cancer*. 2007;121:1869-1872.
- 33) Grieb SM, Theis RP, Burr D, Benardot D, Siddiqui T, Asal NR. Food groups and renal cell carcinoma: results from a case-control study. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(4):656-667.



- 34) Rashidkhani B, Lindblad P, Wolk A. Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer*. 2005;113(3):451-455.
- 35) Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Lahmann PH, Arvaniti A, Kassapa C, Trichoupoulou A, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Wirfält E, Pera G, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martínez C, Quirós JR, Allen N, Roddam A, Bingham S, Jenab M, Slimani N, Norat T, Riboli E. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;118(12):3133-3139.
- 36) Allen NE, Roddam AW, Sieri S, Boeing H, Jakobsen MU, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Vineis P, Contiero P, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Kaaks R, Rohrmann S, Trichoupoulou A, Zilis D, Koumantaki Y, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Barricarte A, Rodríguez L, Dorronsoro M, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Esquiús L, Manjer J, Wallström P, Ljungberg B, Hallmans G, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Norat T, Mouw T, Riboli E. A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2009;125(4):982-987.
- 37) George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, Schatzkin A, Hollenbeck A, Subar AF. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):347-353.
- 38) Bertoia M, Albanes D, Mayne ST, Männistö S, Virtamo J, Wright ME. No association between fruit, vegetables, antioxidant nutrients and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1504-1512.
- 39) Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, English DR, Flood A, Freudenheim JL, Giles GG, Giovannucci E, Håkansson N, Horn-Ross PL, Jacobs EJ, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Ross JA, Schatzkin A, Schouten LJ, Virtamo J, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1730-1739.
- 40) Bosetti C, Scotti L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Negri E, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: a case-control study from Italy. *Int J Cancer*. 2006;120(4):892-896.
- 41) Bosetti C, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, Lagiou P, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, LaVecchia C. Flavonoids and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):98-101.
- 42) Hu J, Mao Y, DesMeules M, Csizmadia I, Friedenreich C, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Total fluid and specific beverage intake and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Epidemiol*. 2009;33(5):355-362.
- 43) Wilson RT, Wang J, Chinchilli V, Richie JP, Virtamo J, Moore LE, Albanes D. Fish, vitamin D, and flavonoids in relation to renal cell cancer among smokers. *Am J Epidemiol*. 2009;170(6):717-29.
- 44) Brock KE, Gridley G, Chiu BC, Ershow AG, Lynch CF, Cantor KP. Dietary fat and risk of renal cell carcinoma in the USA: a case-control study. *Br J Nutr*. 2009;101(8):1228-1238.
- 45) Faramawi ME, Johnson E, Fry MW, Sall M, Zhou Y. Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18(2):125-133.
- 46) Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, English DR, Freudenheim JL, Giles GG, Graham S, Horn-Ross PL, Håkansson N, Leitzmann MF, Männistö S, McCullough ML, Miller AB, Parker AS, Rohan TE, Schatzkin A, Schouten LJ, Sweeney C, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1695-1706.
- 47) Alexander DD, Cushing CA. Quantitative assessment of red meat or processed meat consumption and kidney cancer. *Cancer Detect Prev*. 2009;32(5-6):340-351.
- 48) Wolk A, Larsson SC, Johansson JE, Ekman P. Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA*. 2006;296(11):1371-1376.



- 49) Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Polesel J, Bosetti C, Negri E, Maruzzi D, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and renal cell cancer risk. *Int J Cancer*. 2008;122(11):2586-2589.
- 50) Greving JP, Lee JE, Wolk A, Lukkien C, Lindblad P, Bergström A. Alcoholic beverages and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(3):429-433.
- 51) Pelucchi C, Galeone C, Montella M, Polesel J, Crispo A, Talamini R, Negri E, Ramazzotti V, Grimaldi M, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and renal cell cancer risk in two Italian case-control studies. *Ann Oncol*. 2008;19(5):1003-1008.
- 52) Hu J, Chen Y, Mao Y, Desmeules M, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Alcohol drinking and renal cell carcinoma in Canadian men and women. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(1):7-14.
- 53) Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Alcohol consumption and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer*. 2005;117(5):848-853.
- 54) Mahabir S, Leitzmann MF, Virtanen MJ, Virtamo J, Pietinen P, Albanes D, Taylor PR. Prospective study of alcohol drinking and renal cell cancer risk in a cohort of finnish male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):170-175.
- 55) Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Curhan GC. Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1204-1211.
- 56) Schouten LJ, van Dijk BA, Oosterwijk E, van Engeland M, Hulsbergen-van de Kaa CA, Kiemeny LA, Goldbohm RA, Kester A, de Vogel S, Schalken JA, van den Brandt PA. Alcohol consumption and mutations or promoter hypermethylation of the von Hippel-Lindau gene in renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3543-3550.
- 57) Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Graham S, Horn-Ross PL, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Parker AS, Rodriguez C, Rohan TE, Schatzkin A, Schouten LJ, Virtanen M, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):801-810.
- 58) Hu J, Mao Y, DesMeules M, Csizmadia I, Friedenreich C, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Total fluid and specific beverage intake and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Epidemiol*. 2009;33(5):355-362.
- 59) Montella M, Tramacere I, Tavani A, Gallus S, Crispo A, Talamini R, Dal Maso L, Ramazzotti V, Galeone C, Franceschi S, La Vecchia C. Coffee, decaffeinated coffee, tea intake, and risk of renal cell cancer. *Nutr Cancer*. 2009;61(1):76-80.
- 60) Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, English D, Folsom AR, Freudenheim JL, Gile GG, Giovannucci E, Horn-Ross PL, Leitzmann M, Marshall JR, Männistö S, McCullough ML, Miller AB, Parker AS, Pietinen P, Rodriguez C, Rohan TE, Schatzkin A, Schouten LJ, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer*. 2007;121(10):2246-2253.
- 61) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention : a review. *J Am Diet Ass*. 1996;96 :1027-1039.
- 62) Birt DF. Update on the effects of vitamins A, C, and E and selenium on carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986;183:311-320.
- 63) Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M, Bonora E. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ*. 1996;313(7064):1040-1044.
- 64) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 63,1995.
- 65) Scott CS, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect*. 2006;114(9):1471-1478.
- 66) Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2010;21(1):95-102.



- 67) Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*. 2008;14(5):288-301.
- 68) McLaughlin Jk, Lipworth I, Tarone RE, Blot WJ. Renal cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention 3<sup>rd</sup> eds*, Schottenfeld D & Fraumeni JF jr. NY, Oxford University Press, 2006.
- 69) Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*. 2004;108(1):115-121.
- 70) Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int*. 2005;67(2):647-652.
- 71) Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, Curhan GC. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(9):1099-1106.
- 72) Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1302-1306.
- 73) Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):932-940.
- 74) Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*. 2007;97(1):112-114.
- 75) Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren WM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, González CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):438-446.
- 76) Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, Canzonieri V, Garbeglio A, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(3):596-600.
- 77) Schouten LJ, van Dijk BA, Oosterwijk E, Hulsbergen-van de Kaa CA, Kiemeny LA, Goldbohm RA, Schalken JA, van den Brandt PA. Hypertension, antihypertensives and mutations in the Von Hippel-Lindau gene in renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *J Hypertens*. 2005;23(11):1997-2004.
- 78) Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1305-1311.
- 79) Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Med Hypotheses*. 2006;66(4):732-735.
- 80) Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(9):1001-1004.
- 81) Negri E, Foschi R, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Dal Maso L, Bosetti C, Franceschi S, Zucchetto A, La Vecchia C. Family history of cancer and the risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2441-2444.
- 82) Hung RJ, Moore L, Boffetta P, Feng BJ, Toro JR, Rothman N, Zaridze D, Navratilova M, Bencko V, Janout V, Kollarova H, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Chow WH, Brennan P. Family history and the risk of kidney cancer: a multicenter case-control study in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1287-1290.
- 83) Karami S, Schwartz K, Purdue MP, Davis FG, Ruterbusch JJ, Munuo SS, Wacholder S, Graubard BI, Colt JS, Chow WH. Family history of cancer and renal cell cancer risk in Caucasians and African Americans. *Br J Cancer*. 2010;102(11):1676-1680.
- 84) Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):801-807.
- 85) Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jónsdóttir GM, Kristjánsson K, Hardarson S, Magnússon K, Gulcher J, Stefánsson K, Amundadóttir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2002;100(4):476-4799.



- 86) Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, Negri E, Polesel J, Ramazzotti V, Montella M, Canzonieri V, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(9):2213-2216.
- 87) Lambe M, Lindblad P, Wu J, Remler R, Hsieh CC. Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 2002;86(9):1425-1429.
- 88) Kabat GC, Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer*. 2007;96(5):845-849.
- 89) Molokwu JC, Prizment AE, Folsom AR. Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's Health Study. *Maturitas*. 2007;58(2):156-163.
- 90) Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(10):1243-1250.
- 91) Setiawan VW, Kolonel LN, Henderson BE. Menstrual and reproductive factors and risk of renal cell cancer in the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):337-340.
- 92) Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*. 2008;14(5):288-301.
- 93) Krutzén E, Olofsson P, Bäck SE, Nilsson-Ehle P. Glomerular filtration rate in pregnancy: a study in normal subjects and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 1992;52(5):387-392.
- 94) Sturgiss SN, Wilkinson R, Davison JM. Renal reserve during human pregnancy. *Am J Physiol*. 1996;271(1 Pt 2):F16-20.
- 95) Westenend PJ, Nooyen YA, van der Krogt JA, van Brummelen P, Weening JJ. Functional and structural determinants of glomerulosclerosis in the fawn-hooded rat. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(6):391-395.
- 96) Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(3):287-293.
- 97) Shiao YH. Genetic signature for human risk assessment: lessons from trichloroethylene. *Environ Mol Mutag*. 2009;50:68-77.
- 98) Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7:245-257.
- 99) Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*, 2008;14:288-301.
- 100) Longuemaux et al. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res*, 1999;59:2003-2908.
- 101) Sweeney et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms as a risk factors for renal cell carcinoma: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000;9:449-454.
- 102) Buzio et al. Glutathione S-transferase M1-1 and T1-1 as a risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. *Occup Environ Med*, 2003;60:789-793.
- 103) Karami et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis*, 2008;29:1567-1571.
- 104) Semenza JC, Biogas A, Largent J, Peel D, Anton-Culver H. Gene-environment in renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*, 2001; 153-851-859.





# 5.

## Caratterizzazione anatomopatologica





## 5. Caratterizzazione anatomo-patologica

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
5.1. Campionamento, refertazione, stadiazione	Standardizzazione di: Campionamento, Refertazione e Stadiazione	Tutti i pazienti con accertata neoplasia del rene	nessuno
5.2. Classificazione dei tumori renali	Classificazione dei tumori renali e impatto prognostico	Tutti i pazienti con accertato tumore del rene	nessuno
5.3. Gradazione	Gradazione dei tumori renali e impatto prognostico	Tutti i pazienti con accertata neoplasia del rene	nessuno
5.4. Marcatori prognostici	Marcatori prognostici nei tumori renali	Tutti i pazienti con accertata neoplasia del rene	Istotipo, grado e stadio
5.5. Esame intra-operatorio	Esame intra-operatorio su massa renale	Tutti i pazienti con massa renale	Esame definitivo su pezzo operatorio





# 5.1. Standardizzazione di: campionamento, refertazione, stadiazione

## 5.1.1. Analisi del contesto attuale

Il gold standard nel trattamento delle neoplasie renali è rappresentato dalla nefrectomia radicale e parziale. La valutazione istopatologica di tali campioni ha un duplice scopo:

- a) trarre dal campione tutte le informazioni diagnostiche e prognostiche utili a delineare il profilo biologico della malattia;
- b) trasformare le informazioni ottenute in dati utili per la pianificazioni delle strategie terapeutiche.

Come raccomandato dall'Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology [1] l'uso di check-list aiuta il lavoro del patologo poichè standardizza il tipo di informazioni da fornire, infatti il campionamento e la refertazione delle nefrectomie (parziali e radicali) seguono le linee guida tracciate dall'associazione e riportate come check-list {VEDI tab. 5.-1}.

Oltre all'istotipo e al grado è fondamentale la valutazione dei rapporti della lesione con le strutture extraparenchimali e perinefriche, (connettivo adiposo perirenale e del seno renale, surrene, via escretrice, linfonodi) attraverso la stadiazione patologica, attività che risente molto dei metodi d'esame e degli schemi di campionamento. Essa viene fatta attraverso lo schema TNM 2009 [2].

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Invasione del tessuto perirenale e del seno renale
2. Invasione vena renale
3. Infiltrazione surrene
4. Invasione via escretrice
5. Numero campioni
6. Stato linfonodale



## Tab. 5.-1

### Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma: the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. [1]

#### CARCINOMA A CELLULE RENALI

(*Tumori pediatrici e della pelvi renale esclusi*)

No. istologico: □□□□□□□□□□

Data: □□ □□ □□□□

Nome e Cognome:.....

#### ORGANO:

Rene

Rene e surrene

Altro \_\_\_\_\_

Altro \_\_\_\_\_

#### SITO:

Destro

Sinistro

#### INTERVENTO CHIRURGICO:

Nefrectomia semplice

Nefrectomia radicale

Nefrectomia parziale

Altro \_\_\_\_\_

**PESO:** *richiesto* \_\_\_\_\_

**Dimensioni :** *richieste* \_\_\_\_\_ cm × \_\_\_\_\_ cm × \_\_\_\_\_ cm

Altri aspetti macroscopici: *richiesti*.....

*Descrivere l'aspetto macroscopica della neoplasia, la topografia (corticale o midollare), presenza di necrosi, estensione macroscopica nel tessuto adiposo perirenale e del seno renale, invasione vascolare.*

#### ISTOTIPO (WHO 2004): *RICHIESTO*

- Carcinoma a cellule chiare
- Carcinoma multicistico
- Carcinoma papillare ( tipo 1 versus tipo 2)
- Carcinoma a cellule cromofobe
- Carcinoma mucinoso tubulare e a cellule fusate
- Carcinoma dei dotti del Bellini
- Carcinoma midollare
- Carcinoma con traslocazione Xp11 (2)
- Carcinoma tubulocistico
- Carcinoma associato a malattia cistica acquisita (2)
- Carcinoma a cellule renali non classificato
- Adenoma papillare
- Oncocitoma
- Altro: .....

(2) *Note: Questi tumori, sebbene non elencati nella classificazione WHO 2004, sono ben descritti e saranno inclusi nelle future edizioni. Sebbene qualsiasi tipo di tumore puo' essere visto in associazione alla malattia cistica, i carcinomi papillare e a cellule chiare sono i piu' frequenti. Il tumore descritto come carcinoma associato a malattia cistica acquisita sembra essere un istotipo distinto.*

#### Grado istologico: *richiesto*

Grado 1: cellule tumorali con nucleo piccolo simile ai linfociti maturi.

Grado 2: cellule tumorali con nucleo più voluminoso, cromatina aperta e piccoli nucleoli

Grado 3: cellule tumorali con nuclei ancora più grandi e con nucleoli prominenti anche a piccolo ingrandimento (10x).

Grado 4: cellule tumorali con nucleo bizzarro, multilobulato e nucleoli multipli.

*NB: Il grado di Fuhrman non è applicabile sul carcinoma a cellule cromofobe*



**Dedifferenziazione sarcomatoide:** Non identificata  Identificata

Specificare la percentuale del tumore \_\_\_\_\_

**Invasione angiolinfatica microscopica:** *richiesta* Non identificata  Identificata

**Margini di resezione:** *richiesto*

- Margini indenni
- Il tumore è presente sul margine di resezione parenchimale ( nefrectomia parziale)
- Il tumore è presente sul margine di resezione dei tessuti molli
- Il tumore è presente sul margine di resezione vascolare (specificare presenza/assenza di invasione della parete)
- Il tumore è presente sul margine di resezione ureterale
- Altro: \_\_\_\_\_

3 *NOTA: deve essere esclusa la retrazione della vena dopo l'asportazione del tumore*

**Linfonodi (regionali):***richiesto*

Numero di linfonodi esaminati: \_\_\_\_\_

Numero di linfonodi positivi: \_\_\_\_\_

Commenti: \_\_\_\_\_

**Aspetto addizionali:** *richiesti*

Malattia cistica renale acquisita, nefropatia diabetica, arteriolonefrosclerosi, pielonefrite, adenoma papillare, iperplasia tubulo papillare e cisti.

Specificare: \_\_\_\_\_

**Surrene**

Nessuna presenza di modificazioni istopatologiche

Il tumore invade direttamente il surrene

Presenza di metastasi

Iperplasia corticale nodulare/diffusa

Adenoma corticale presente (specificare le dimensioni)

Other: \_\_\_\_\_

**Studi ancillari:** *opzionali*

**pTNM Stadio** (settima edizione) : *richiesta*

**A. Tumore**

pTX Tumore non valutabile

pT0 Non evidenza di tumore primitivo

pT1 Tumore di 7 cm o meno nella dimensione massima, confinato al rene:

pT1a Tumore di 4 cm o meno, confinato al rene

pT1b Tumore di 7 cm o meno, confinato al rene

pT2 Tumore con diametro maggiore di 7cm, confinato al rene:

T2a non piu' di 10 cm

T2b piu' 10 cm, confinato al rene

T3 Tumore che si estende nelle vene maggiori o tessuti perirenale, ma non nella ghiandola surrenale ipsilaterale e non supera la fascia di Gerota

pT3a Tumore che si estende macroscopicamente nella vena renale o interessa le succursali o invade il tessuto adiposo perirenale e / o del seno renal, ma non supera la fascia di Gerota

pT3b Tumore che si estende macroscopicamente nella vena cava inferiore al di sotto del diaframma

pT3c Tumore che si estende macroscopicamente nella vena cava al di sopra del diaframma o invade la parete della vena cava

pT4 Tumore che invade oltre la fascia di Gerota (inclusa l'estensione nella ghiandola surrenale ipsilaterale)

**B. Linfonodi regionali**

pNX I linfonodi regionali non possono essere valutati

pN0 Non metastasi nei linfonodi regionali

pN1 Metastasi in un singolo linfonodo regionale

pN2 Metastasi in più linfonodi regionali

**C. Metastasi a distanza**

pMX non possono essere valutate

pM0 Non evidenza di metastasi a distanza

pM1 Metastasi a distanza



## 5.1.2. Descrizione delle evidenze disponibili

Uno studio [3] recente condotto su 106 pazienti ha evidenziato che l'infiltrazione del tessuto adiposo perirenale e/o del seno renale influenza negativamente la prognosi sia in presenza che in assenza di metastasi a distanza. Tale dato è stato successivamente confermato da uno studio [4] su 105 pazienti che ha dimostrato una correlazione significativa tra l'interessamento del tessuto adiposo del seno renale e la sopravvivenza (css a 5 anni:31%). Per tale motivo risulta importante una valutazione attenta ed estesa del seno renale (tagli a 5mm di intervallo ed almeno due inclusioni).

La valutazione della vena cava inferiore riveste un ruolo prognosticamente significativo. Era già nota la correlazione tra l'interessamento neoplastico (trombo neoplastico e/o infiltrazione della parete) della vena renale e la prognosi, ma recentemente [5] è stato dimostrato che il contemporaneo interessamento della vana cava inferiore al di sotto del diaframma riduce ulteriormente il tempo di sopravvivenza media (25.8 mesi).

Con la nuova edizione del TNM [2] l'interessamento della ghiandola surrenale, considerata precedentemente pT3a (TNM 2002) insieme al coinvolgimento del tessuto adiposo perirenale, viene riclassificato in pT4 poichè è stato evidenziato [6] che la prognosi di questi pazienti è peggiore rispetto a quelli con solo interessamento del tessuto adiposo perirenale e risulta sovrapponibile ai pazienti con estensione della malattia neoplastica oltre la fascia di Gerota.

Il significato dell'infiltrazione della via urinaria non è ancora stato chiarito data la presenza in letteratura di dati discordanti, per cui in attesa di ulteriori chiarimenti è opportuno che il patologo riporti sul referto se l'infiltrazione è presente o meno.

Il campionamento deve prevedere un prelievo delle aree precedentemente descritte (due per il seno renale), uno per centimetro di neoplasia e uno del parenchima renale macroscopicamente indenne.

Nella nefrectomia parziale i prelievi andranno eseguiti sulla neoplasia, sull tessuto adiposo perinefrico (se presente) e sui margini (vedi check-list).

Per quanto riguarda la valutazione dello stato linfonodale [1], il cui significato prognostico è noto, è importante sottolineare che nell'80% circa dei casi è impossibile reperire linfonodi nell'ilo renale. Uno studio fatto su 1000 campioni di nefrectomia radicale ha dimostrato che solo nel 5% dei campioni è stato possibile isolare linfonodi dal tessuto adiposo dell'ilo, quindi è raccomandabile una dissezione piu' ampia del tessuto adiposo ilare. È, inoltre, importante la segnalazione sul referto del numero di linfonodi metastatici e le dimensioni del focus maggiore.

Come riportato dalla check-list oltre all'istotipo, al grado istologico (vedi sezione sulla classificazione e sui fattori prognostici) e allo stadio è importante infine segnalare sul referto la presenza di:

1. aree sarcomatoidi e presenza di necrosi. E' necessario quantificare in percentuale sia le aree fusate che le aree necrotiche (incrementi del 5%).
2. presenza di necrosi coagulativa neoplastica: ruolo prognostico nel carcinoma a cellule chiare e nel cromofobo
3. invasione angiolinfatica.
4. stato dei margini (parenchimali nelle nefrectomie parziali).

E' utile un prelievo per l'esame citogenetico di tutte quelle neoplasie renali che mostrano aspetti atipici sia per età d'insorgenza (età giovanile) che per architettura (aspetti messi in evidenza dall'esame intraoperatorio).

Per quanto riguarda l'angiomiolipoma *VEDI capitolo 5.2.*

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di fornire il referto istologico e la stadiazione sulla base della check-list ADASP</b>				

## 5.1.3. Bibliografia

- Higgins JP, JK McKenney, JD Brooks, P Argani, JI Epstein. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma: the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Hum Pathol. 40(4):456-63. 2009
- TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. 2009
- Bedke J, Buse S, Pritsch M, Macher-Goeppinger S, Schirmacher P, Haferkamp A, Hohenfellner M. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. Br J of Urology International 103:1349-54, 2008
- Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, Matloob R, Sozzi F, Da Pozzo L, Colombo R, Guazzoni G, Doglioni C, Montorsi F, Rigatti P. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. J of Urol 181: 2027-2032, 2009
- B. Wagner, JJ Patard, A. Mejean, K Bensalah, G Verhoest, R Zigeuner, V Ficarra, J Tostain, P Mulders, D Chautard, J Descotes, A de la Taille, L Salomon, T Prayer-Galetti, L Cindolo, A Valeri, N Meyer, D Jacqmin, H Lang. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. Eur Urol 55: 452-460, 2009
- Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? J Urol 174: 1218, 2005

## 5.2. Classificazione delle neoplasie renali e impatto prognostico

### 5.2.1. Classificazione delle neoplasie renali

La classificazione correntemente utilizzata dei tumori renali nell'adulto è rappresentata da quella proposta dall'organizzazione mondiale della sanità (WHO) nel 2004 {TAB 5.-2.} [1]. In tale classificazione sono descritte entità note e forme tumorali di più recente definizione sulla base di informazioni patologiche e di analisi genetiche. In questi ultimi anni abbiamo assistito all'introduzione di nuove categorie e di ulteriori contributi di analisi genetica e genomica, dimostrando con ciò che la classificazione dei tumori renali rappresenta un argomento in continua e rapida espansione.

Tra i sottotipi di neoplasia renale di più frequente riscontro nell'adulto, l'oncocitoma rappresenta il tumore a migliore prognosi seguito dal carcinoma cromofobo, il papillare, il cellule chiare ed infine il carcinoma dei dotti collettori di Bellini. Peraltro gli aspetti morfologici spesso simili e la continua scoperta di nuovi potenziali sottotipi rende talvolta difficoltosa questa distinzione.

Di seguito viene illustrata la caratterizzazione anatomopatologica dei tumori renali dell'adulto (epiteliali maligni, benigni e mesenchimali) secondo la classificazione più recente con particolare attenzione all'inserimento delle nuove entità proposte negli ultimi anni (2005-2010) e ancora non validate, in riferimento agli aspetti istologici, immunostochimici e genetico-molecolari.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Caratterizzazione morfologica delle neoplasie renali con particolare attenzione ai criteri diagnostici delle nuove entità
2. Caratterizzazione genetica delle neoplasie renali con particolare attenzione alle nuove entità
3. Caratterizzazione immunofenotipica delle neoplasie renali con particolare attenzione ai criteri diagnostici delle nuove entità



## Tabella 5.-2. CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI RENALI 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 Xp11.2/TFE3  
Carcinoma in lungosopravvivenuti da neuroblastoma  
Carcinoma mucinoso a cellule tubulari e fusate  
Carcinoma a cellule renali inclassificato  
Adenoma papillare  
Oncocitoma

### Neoplasie metanefriche

Adenoma metanefrico  
Adenofibroma metanefrico  
Tumore stromale metanefrico

### Neoplasie miste stromali ed epiteliali

Nefroma cistico/Tumore epitelio-stromale renale

### Neoplasie nefrogeniche

Residui nefrogenici  
Nefroblastoma  
Nefroblastoma cistico

### Neoplasie mesenchimali

Sarcoma a cellule chiare  
Tumore rabdoide  
Nefroma meroblastico congenito  
Tumore renale ossificante dell'infanzia  
Sarcoma sinoviale  
Leiomiomasarcoma  
Angiosarcoma  
Rabdomyosarcoma  
Istiocitoma fibroso maligno  
Emangiopericitoma  
Osteosarcoma  
Angiomiolipoma  
Angiomiolipoma epitelioide  
Leiomioma  
Emangioma  
Linfangioma  
Tumore a cellule juxtaglomerulari  
Tumore a cellule interstiziali della midollare  
Schwannoma  
Tumore fibroso solitario  
Altro (lipoma, neurofibroma)

### Neoplasie neuroendocrine e neuroectodermiche

Carcinoide  
Carcinoma neuroendocrino  
Sarcoma di Ewing/pPNET  
Altro

### Neoplasie ematopoietiche e linfoidi

Linfoma  
Altro

### Neoplasie a cellule germinali

### Neoplasie metastatiche



## 5.2.2.

### Tumori a cellule renali maligni

#### 5.2.2.1. Carcinoma a cellule renali a cellule chiare

Secondo la classificazione WHO 2004 ogni lesione con aspetti a cellule chiare nel rene è da considerarsi maligna. Il carcinoma a cellule chiare rappresenta circa il 75% delle neoplasie renali ed è generalmente un tumore solitario ad origine dal tubulo contorto distale, anche se sono osservati casi a insorgenza multifocale (4%) e casi bilaterali (0,5-3%) [1,2]. Caratteristiche istologiche di frequente riscontro oltre alle cellule chiare sono la presenza di necrosi, emorragie, degenerazione cistica, calcificazioni, ossificazioni, estensione microscopica o macroscopica nella vena renale e modificazioni di tipo sarcomatoide (vedi avanti). Nella precedente classificazione WHO del 1998 era definita la categoria “a cellule granulari” e indicava una categoria di RCC con cellule a citoplasmi acidofili, talvolta con nuclei con discrete atipie. Tumori con questa morfologia ora sono inseriti nel carcinoma a cellule chiare sulla base del fatto che non vi è differenza clinica né genetica tra le due categorie [1].

**Profilo immunohistochimico:** il carcinoma a cellule chiare è caratterizzato da immunoreattività per CD10 (82%), Vimentina (>50%), antigene renale RCC (>50%), EMA (>50%), Racemase (25%), S100A1 (75%), CK8-18 (75%); limitata espressione o assenza è invece documentata per CK7, CK19, CK34betaE12, Parvalbumina [3-5].

**Profilo genetico:** Il carcinoma a cellule chiare dimostra frequentemente la perdita di materiale genetico nella regione 3p, mappata in tre distinte regioni cromosomiche, 3p14 (gene FHIT), 3p21.3 e 3p25 (gene VHL). Alterazioni a carico del gene VHL sono responsabili dell'insorgenza di circa il 60% di carcinomi renali a cellule chiare. La perdita di 9p è stata invece recentemente associata a cattiva prognosi [6,7].

**Diagnosi differenziale:** angiomiolipoma epitelioido, carcinoma a cellule renali cromofobo e carcinoma di tipo papillare. In quest'ultimo caso è bene ricordare che talvolta il carcinoma a cellule chiare mostra anche solo focalmente un pattern pseudo-papillare, ipotizzabile nello svuotamento dei citoplasmi nelle aree tumorali lontane da torrenti vascolari: in tale evenienza per dirimere la diagnosi differenziale con la forma papillare è suggerito un esteso campionamento della massa tumorale per evidenziare foci con architettura classica a cellule chiare [8].

**Varianti:** carcinoma renale tipo carcinoma follicolare della tiroide, neoplasia a cellule renali cistica multiloculata a basso potenziale maligno (vedi avanti). Viene di recente identificata anche una variante di carcinoma a cellule chiare con aspetti “angioleiomioma-like”: si tratta di una proliferazione al confine tra tumore e parenchima sano quale epifenomeno legato all'elevata capacità angiogenetica vascolare da parte del tumore [9].

**Prognosi:** invasività neoplastica vascolare, necrosi e grading di Fuhrman (vedi avanti) rappresentano caratteri microscopici indipendenti sfavorevoli di recidiva di malattia dopo nefrectomia radicale. Il carcinoma a cellule chiare possiede una prognosi sfavorevole se comparato al carcinoma papillare e al cromofobo (vedi avanti: sottotipo, necrosi e prognosi).

**N.B:** Ogni lesione con aspetti a cellule chiare nel rene è da considerarsi maligna.

#### 5.2.2.2. Carcinoma a cellule renali di tipo papillare

Il carcinoma a cellule renali di tipo papillare è un tumore epiteliale maligno caratterizzato dalla presenza di strutture papillari, tubulari e solide con una distribuzione variabile.

Il tumore può manifestarsi in forma bilaterale e multifocale e può presentare frequenti emorragie, necrosi e degenerazione cistica (WHO 2004). Le papille che costituiscono la neoplasia contengono un asse fibro-vascolare al cui interno sono evidenti aggregati di istiociti schiumosi, calcificazioni e frequentemente granuli di emoderina [1,8].

Nella classificazione WHO 2004 sono riconosciuti due sottotipi istologici: il tipo 1 ed il tipo 2: nel tipo 1 le papille sono rivestite da cellule di piccola taglia con poco citoplasma distribuite in monostrato e sono frequenti i depositi di istiociti schiumosi nel loro interno; nel tipo 2 le cellule tumorali sono caratterizzate da un maggiore grado nucleare, i citoplasmi sono più eosinofili ed i nuclei pseudo-stratificati [1,8,10].

Delahunt e coll. ha dimostrato una differenza prognostica statisticamente significativa tra i due sottotipi, dove è emerso che il tipo 1 possiede una maggiore sopravvivenza rispetto al tipo 2 (caratterizzati peraltro da lesioni con peggior grado istologico [10,11].

Anche nel carcinoma papillare sono documentate modificazioni di tipo sarcomatoide, benché queste siano eventi rari rispetto agli altri istotipi e soprattutto al carcinoma a cellule chiare [12].

**Profilo immunohistochimico:** il carcinoma papillare tipicamente esprime CK7 (87%), 8, 18, 19, Vimentina (90%) e Racemase. L'espressione di CK7 è più frequentemente osservata nel tipo 1 (87-100%) che nel tipo 2 (20-50%), mentre quella di EMA secondo alcuni autori può differenziare il carcinoma di tipo 1 dal tipo 2, dato che ha un'espressione polarizzata di membrana nel tipo 1 mentre è quasi sempre assente nel tipo 2 [5,13]. S100A1 è osservata nel 92% dei casi, mentre l'antigene renale RCC nel 26% [3].

**Profilo genetico e molecolare:** il carcinoma papillare mostra trisomia del cromosoma 7 e del 17 più frequentemente nella variante papillare tipo 1 che nel tipo 2, e perdita del cromosoma Y, sia nelle forme solitarie che multifocali; mutazione del gene c-MET è stata invece dimostrata esclusivamente nel tipo 1 [14,15].

Nel 2005 Yang X e coll. analizzando 54675 geni in 34 pazienti con carcinoma papillare ha dimostrato con metodica di espressione genica (affimetrix) che è possibile differenziare il tumore papillare in multiple sottoclassi molecolari: 1) Tipo 1 a buona prognosi (simile al tipo 1 WHO, con overespressione di CK7); 2) Tipo 2A (tumori con citoplasma eosinofilo ma con nuclei a basso grado istologico); Tipo 2B (tumori con caratteri misti tra tipo 1 e tipo 2A); Tipo 2C a cattiva prognosi (tumori con nuclei ad alto grado istologico e overespressione di topoisomerasi II alfa) [16].

**Varianti:** recentemente è stata proposta una variante del carcinoma papillare, il c.d. carcinoma papillare oncocitico, caratterizzata da una morfologia non così classica per poterlo inserire nella categoria del papillare tipo 1 (per le caratteristiche citologiche e genetiche) e con una prognosi migliore per poterlo inserire nella categoria del tipo 2. Le analisi citogenetiche su 5 pazienti non hanno però dimostrato la trisomia per il cromosoma 7 e 17 [17]. E' stata per tale motivo suggerita una nuova variante di carcinoma papillare a buona prognosi, generalmente limitata al parenchima renale, con necrosi, in prevalenza di grado 2, da aggiungere alle due già definite. Altri autori di recente hanno invece dimostrato la presenza di trisomia del cromosoma 7 e 17 (in 7 pazienti) dimostrando in questo modo che la caratterizzazione genetica di questa entità necessita ancora di validazione su casistiche più ampie [18].

**Prognosi:** il carcinoma a cellule renali di tipo papillare ha un comportamento clinico meno aggressivo di quanto osservato nel carcinoma renale a cellule chiare [1].

Nota: Il carcinoma a cellule renali di tipo papillare deve essere distinto istologicamente nei due sottotipi poiché il tipo 1 possiede migliore prognosi rispetto al tipo 2 che ha maggiore propensione a sviluppare metastasi.

### 5.2.2.3. Carcinoma a cellule renali cromofobo

Il carcinoma renale cromofobo (CRC) è documentato in circa il 5% dei tumori epiteliali renali [1]. Alla diagnosi la maggior parte dei pazienti si presenta in 6° decade, in stadio I o II (86%). Il carcinoma cromofobo è un tumore solido che appare di colorito variabile dall'arancio al grigiastro dopo fissazione.

Il quadro istologico è caratterizzato da cellule con ampio citoplasma pallido, talvolta chiaro, e cellule più piccole con citoplasmi eosinofili distribuite in proporzioni variabili, associate a membrane cellulari prominenti e aloni perinucleari; inoltre nuclei ipercromici con membrane nucleari irregolari e bi nucleazioni. Talvolta sono documentati foci di atipia cellulare costituita da bizzarrie dei nuclei e atipie degenerative come nell'oncocitoma [1]. A causa della presenza di tali irregolarità nei nuclei, il grading nucleare di Fuhrman non deve essere considerato appropriato [11].

Un'altra caratteristica del carcinoma cromofobo è la colorazione citoplasmatica con ferro colloidale (di Hale) che dona alle cellule una lieve sfumatura azzurra [19].

**Profilo genetico:** caratteristica genetica preponderante è la monosomia che riguarda i cromosomi 1, 2, 6, 10, 17, sia nella forma classica che quella eosinofila.

Circa il 5% dei casi può contenere aree con trasformazione sarcomatoide, più frequentemente del carcinoma di tipo papillare. In tali casi il decorso clinico è più sfavorevole. La componente sarcomatoide è sede di amplificazioni cromosomiche multiple e non invece le perdite di materiale genetico tipicamente riscontrabili nel carcinoma cromofobo classico e tali alterazioni genetiche sono evidenti anche nelle aree non sarcomatoidi del tumore [20].



Profilo immunohistochimico e diagnosi differenziale: il carcinoma cromofobo è da distinguere principalmente dall'oncocitoma renale; inoltre anche dall'angiomiolipoma, dal carcinoma a cellule chiare e dal carcinoma inclassificabile a basso grado con cellule oncocitiche (vedi tumori non classificabili). A tal riguardo si conferma l'utilità di espressione di CK7 nella diagnosi differenziale tra cromofobo e oncocitoma: positiva e diffusa con accentuazione delle membrane nel carcinoma cromofobo; negativa o positiva focale in piccoli gruppi di cellule nell'oncocitoma [1,8].

Il carcinoma cromofobo esprime in modo variabile anche CK8, CK18, EMA, E-caderina mentre non esprime Vimentina, RCC, S100A1, Racemase [5].

Di recente è stata dimostrata l'utilità della Claudina 8 nel differenziare l'oncocitoma dal CRC: positiva nell'82% dei casi di oncocitoma, poco espressa in carcinoma a cellule chiare e carcinoma papillare (14% e 12% rispettivamente) e negativa nel CRC [21].

Anche l'espressione di Caderina-KSP (Kidney-specific) si è dimostrata utile risultando positiva nel 96% nel carcinoma cromofobo (positività di membrana) contro il 3% nell'oncocitoma, 0% nel carcinoma a cellule chiare, 2% nel carcinoma papillare e 0% nel carcinoma dei dotti collettori del Bellini [22]. Questi dati immunohistochimici necessitano tuttavia di conferme su casistiche più ampie.

Rapporti oncocitoma-carcinoma cromofobo: si tratta di un argomento ancora sotto investigazione: si ipotizza una derivazione comune dei due tumori dalle cellule intercalate del dotto collettore. Sono state identificate alterazioni dei mitocondri (riarrangiamento del DNA mitocondriale) così come un aumentato numero dei mitocondri sia nell'oncocitoma che nel carcinoma cromofobo. In tale contesto sono stati descritti anche casi di tumore ibrido composto da elementi cromofobi e oncocitici. Si suppone quindi che l'oncocitoma possa essere la controparte benigna del carcinoma cromofobo pur non presentando un corredo comune di alterazioni cromosomiche [23].

Varianti: carcinoma cromofobo variante eosinofila; recentemente Hess ha identificato di recente una variante di CRC con architettura microcistica, adenomatosa e con pigmentazione, caratterizzata da corredo genetico sovrapponibile a quello del carcinoma cromofobo classico. Il comportamento clinico di tali varianti è relativamente benigno senza eventi metastatici né trasformazione sarcomatoide [24].

Prognosi: il carcinoma cromofobo ha un comportamento clinico meno aggressivo di quanto osservato nella forma a cellule chiare e papillare [1].

#### 5.2.2.4. Carcinoma dei dotti collettori del Bellini

Il carcinoma dei dotti di Bellini rappresenta una delle forme più rare di malignità renale e conta circa meno dell'1% di tutti i tumori renali. La mediana alla diagnosi è 55 anni con una lieve predominanza maschile [1,8]. Tale tumore si caratterizza per una localizzazione centrale nel parenchima renale; la dimensione varia da cm. 2,5 a cm. 12 e tipicamente mostra consistenza dura e colorito bianco-grigiastro sulla superficie di taglio [25]. Quando è di piccole dimensioni il carcinoma dei dotti collettori si localizza nel contesto di una piramide midollare; peraltro la gran parte dei tumori alla diagnosi risulta già essere in uno stadio avanzato e spesso con metastasi [25].

Profilo immunohistochimico: il carcinoma dei dotti collettori è caratterizzato da immunoreattività per CK a basso e CK ad alto peso molecolare (CK 8-18, CK34BetaE12) e Vimentina.

Data la non specificità delle CK ad alto peso molecolare perché presenti anche nel carcinoma uroteliale che rientra nella diagnosi differenziale con il carcinoma del Bellini, Albadine R e colleghi hanno dimostrato di recente l'utilità dell'espressione di PAX8 e p63: secondo l'autore infatti, la combinazione PAX8+/p63- suggerisce un carcinoma di Bellini, mentre PAX8-/P63+ orienta per un carcinoma uroteliale (sensibilità 85,7% e specificità 100%) [26]. L'utilizzo di tali anticorpi in immunohistochimica potrebbe dimostrarsi utile anche su materiale da agobiopsia pre-operatoria nella migliore definizione dell'istotipo per un approccio terapeutico adeguato [26]. L'inutilità delle CK ad alto peso molecolare per dirimere tra un carcinoma dei dotti collettori e un carcinoma uroteliale è stata ribadita anche da altri autori che suggeriscono invece di utilizzare un pannello immunohistochimico comprendente Ulex europeus agglutina I (+), Caderina-E (+), CD117 (+), Racemase (-) e CD10 (-) [27].

Profilo genetico: Le alterazioni genetico-molecolari del carcinoma dei dotti collettori del Bellini sono ancora poco indagate: tra le alterazioni note sono da ricordare la perdita di eterozigosi in corrispondenza del cromosoma 1p32.1-32.2 e le monosomie [1,8,28].

Diagnosi differenziale: il carcinoma dei dotti di Bellini è da differenziare dal carcinoma papillare di tipo 2 e dal carcinoma uroteliale della pelvi renale [1,26,27].



### 5.2.2.5. Carcinoma midollare

Il carcinoma midollare del rene è un tumore molto raro, a crescita rapida, che insorge nella midollare renale [H] [8]. Questa entità si sviluppa pressoché esclusivamente in pazienti portatori di anemia falciforme, prevalentemente documentata in giovani uomini di colore (età media 22 anni).

La manifestazione clinica è determinata da ematuria, dolore, perdita di peso ed una massa palpabile [1,29]. In alcune occasioni la clinica viene determinata da sintomi legati alle localizzazioni metastatiche. La massa tumorale è caratterizzata da una superficie di taglio grigiastra, a bordi infiltrativi spesso con estensione nel tessuto adiposo peri-illare e si possono osservare inoltre noduli satelliti nel parenchima adiacente [1].

Il quadro istologico si caratterizza per una proliferazione di ghiandole cribriformi, strutture reticolari e talvolta anche aree solide o tubuli e usualmente la citologia è di un tumore di alto grado con marcate atipie nucleari. Nelle cellule tumorali è possibile dimostrare mucina intra-citoplasmatica e la presenza di un infiltrato infiammatorio prevalentemente di tipo neutrofilo è un riscontro molto frequente in questo tipo di tumore renale [1].

**Profilo immunoistochimico:** non specifico. Di recente in un piccolo gruppo di casi è stata documentata l'assenza di espressione immunoistochimica del gene INI1: si tratta di un fattore altamente conservato nel complesso ATP-dipendente che regola la cromatina. L'assenza di espressione di INI1 è un marcatore diagnostico del carcinoma midollare, così come già dimostrato nel tumore rabdoide renale pediatrico ed in alcune forme di sarcoma [30]. L'assenza di INI1 non ha valore predittivo sull'istologia rabdoide del tumore che può riscontrarsi in taluni casi, bensì suggerisce un legame molecolare tra il carcinoma midollare e il tumore rabdoide che hanno un comune comportamento aggressivo [30].

**Diagnosi differenziale:** carcinoma dei dotti collettori dei Bellini [1]; alcuni autori suggeriscono che il carcinoma midollare possa essere una particolare variante aggressiva di tale tumore. Inoltre anche il carcinoma uroteliale della pelvi renale pone problemi di diagnosi differenziale: tale neoplasia possiede però generalmente una componente papillare intrapelvica o una componente di carcinoma in situ [1,29].

**Prognosi:** la sopravvivenza mediana è di circa 4 mesi dalla diagnosi [1].

### 5.2.2.6. Carcinoma a cellule renali con traslocazione Xp11

Si tratta di un tumore renale della cosiddetta famiglia MITF/TFE che si caratterizza per la presenza di un diverso numero di traslocazioni che coinvolgono i cromosomi X e 11 (p11.2), coinvolgendo l'area genomica del gene TFE3, oppure i cromosomi 6 e 11 (t(6;11)[p21;q12]), questo ultimo comprendente l'area del gene TFEB [31-33].

Questo sottotipo di carcinoma renale colpisce prevalentemente bambini e giovani adulti, ma può essere documentato anche nell'adulto, a uno stadio avanzato di malattia e spesso associato a metastasi linfonodali [31,32]. I tumori con traslocazione ricordano il carcinoma a cellule chiare a un esame macroscopico. Le caratteristiche istologiche sono quelle di un tumore con un pattern papillare con associate cellule chiare e cellule a citoplasma eosinofilo [34].

Nel carcinoma con traslocazione ASPL-TFE3 le cellule sono voluminose, da chiare ad eosinofile; i bordi cellulari sono poco evidenti, la cromatina nucleare vescicolosa e i nucleoli prominenti. Spesso le cellule sono scoese e tale aspetto ricorda un'architettura alveolare o pseudo-papillare, pur talvolta potendo documentare formazioni papillari vere.

Il carcinoma con traslocazione PRCC-TFE3 è caratterizzato invece da citoplasma meno abbondante, meno microcalcificazioni o noduli ialini rispetto alla precedente entità, una crescita più compatta a nidi, talvolta con un lume centrale a formare un pattern acinare al cui interno può emergere una struttura papillare. In genere i nuclei sono più blandi con un grado nucleare più basso rispetto alla forma precedente.

Il carcinoma con traslocazione TFEB, caratteri istologici prevalenti sono rappresentati da nidi, fasci, tubuli di cellule separate da sottili setti vascolari e da citoplasmici talvolta chiari ed abbondanti, con bordi poco definiti e nuclei rotondi. L'architettura papillare è rara. In tale sottotipo è comune l'evidenza di una morfologia bifasica con una popolazione di grandi cellule associata ad una popolazione di cellule più piccole tipicamente aggregate attorno a noduli ialini [32-34].

**Profilo immunoistochimico:** Il carcinoma con traslocazione è immunoreattivo a Racemase e CD10; inoltre è negativo solo focalmente positivo per marcatori epiteliali e per vimentina. La positività per

catepsina K è ritenuta un utile marcatore sensibile e specifico per identificare la famiglia dei carcinomi con traslocazione MiTF/TFE3 [35,36].

Oltre l'analisi citogenetica che possiede una elevata sensibilità e specificità nell'identificare il carcinoma con traslocazione, tali neoplasie possono essere dimostrate attraverso la ricerca immunohistochimica di TFE3 e TFEB (positività nucleare) [31-33]. Più di recente, attraverso un'ampia analisi immunohistochimica su TMA (tissue macroarray), è emersa una buona sensibilità e specificità anche di PAX2 e PAX8 per questo sottotipo di carcinoma, in assenza di espressione di CD117, WT1 e Caderina-KSP [36]. In considerazione della non specificità di PAX tali risultati necessitano tuttavia di conferme.

La variante di carcinoma con traslocazione TFEB è immunoreattiva a Melan-A e HMB-45 (antigeni di differenziazione melanocitica), raramente espressi nel carcinoma con traslocazione TFE3 [36]. Anche questi dati immunohistochimici necessitano tuttavia di conferme su casistiche più ampie.

**Diagnosi differenziale:** carcinoma a cellule chiare (Vimentina+, CD10+, citocheratine+, EMA+, Racemase-, TFE3-, TFEB-); carcinoma di tipo papillare (citocheratine+, TFE3- e TFEB-); carcinoma papillare a cellule chiare (Racemase- e CD10-) [1,36].

**Prognosi:** non è ancora possibile trarre conclusioni definitive sul valore prognostico di questa entità per la rarità di questo sottotipo rispetto alla forma classica. Nell'analisi di Camparo (31 pazienti di età media 24-26 anni, di cui 13 maschi e 18 femmine), costituita da 29 casi TFE3 e 2 casi TFEB, emerge una relativa aggressività del carcinoma con traslocazione: 13 casi erano in stadio pT3 alla diagnosi e di questi ben 12 pazienti avevano già metastasi linfonodali o metastasi a distanza e 5 pazienti sono deceduti a causa della malattia [34].

Nota: per identificare il carcinoma con traslocazione, è possibile dimostrare la presenza nel tessuto di immunoreattività di TFE3 e TFEB (positività nucleare).

### 5.2.2.7. Carcinoma mucinoso a cellule tubulari e fusate

Il carcinoma mucinoso a cellule tubulari e fusate (CMTF) è incluso per la prima volta nella classificazione WHO 2004. Si tratta di una neoplasia con una predominanza nel sesso femminile e con età media di 53 anni alla diagnosi. Nella maggior parte dei casi il tumore è asintomatico e scoperto incidentalmente durante indagini radiologiche per altri motivi.

È un tumore a basso grado di malignità composto da tubuli strettamente addossati l'uno all'altro e da una componente a cellule fusate cui si accompagna una quantità variabile di mucina nello stroma. I nuclei delle cellule sono relativamente uniformi con nucleoli poco evidenti [1].

Quadri morfologici meno comuni includono tumori con una predominanza di cellule fusate, con scarse quantità di mucina, con focali aree a cellule chiare o eosinofile, talvolta presenza di macrofagi ed aree a crescita papillare: alcuni autori hanno infatti proposto il CMTF come una variante a cellule fusate del carcinoma papillare [37].

**Profilo immunohistochimico:** i risultati dello studio di Shen e coll., che consisteva nell'analisi di 12 pazienti con CMTF, hanno dimostrato un fenotipo (Racemase+, CK7+) che può essere ricondotto al tubulo contorto prossimale che potrebbe suggerire una relazione con il carcinoma renale di tipo papillare di tipo 1. Tale ipotesi è sostenuta anche da altri autori che hanno documentato una somiglianza morfologica con il carcinoma papillare [38]. In quest'ultima analisi, che comprendeva 27 casi di CMTF in confronto a 20 casi di carcinoma papillare, emerge l'utilità di CD10 nella diagnosi differenziale (positivo nel CMTF, assente nel papillare). Al contrario l'immunoreattività per Racemase (9%), CK7 (81%) e EMA (95%) sono ben documentate [38].

**Profilo genetico:** CMTF possiede una combinazione di perdite cromosomiche che coinvolgono il cromosoma 1, 4, 6, 8, 13 e 14 e amplificazioni del cromosoma 7, 11, 16, 17 e 20. In particolare non sono state documentate trisomie dei cromosomi 7 e 17 [37].

**Varianti:** è stata descritta una variante istologica aggressiva di carcinoma mucinoso a cellule tubulari e fusate e caratterizzata da componente sarcomatoide. Tale entità differisce dalla forma più classica sotto il profilo immunohistochimico, morfologico e clinico: assenza di espressione di Racemase e CK7, focolai di necrosi, elevato indice mitotico e prognosi infausta con 1/3 tre pazienti deceduto per metastasi a 9 mesi dalla diagnosi [39,40].

**Prognosi:** i pochi pazienti con CMTF seguiti sin ora hanno dimostrato una buona prognosi ed erano caratterizzati da neoplasie limitate al parenchima renale e di piccole dimensioni [37].

### 5.2.2.8. Carcinoma renale in pazienti lungo sopravvissuti dopo neuroblastoma

Questa neoplasia è descritta solo in singoli casi o piccoli gruppi di pazienti lungo-sopravvissuti dopo diagnosi in genere sotto i 2 anni di età e conseguente terapia per neuroblastoma. Sono documentati a tutt'oggi circa 25 casi. Uno studio retrospettivo dell'Università del Colorado che ha valutato nel periodo 1970-1986 il follow up di 13,136 pazienti pediatrici portatori di neuroblastoma, ha dimostrato un rischio aumentato di 329 volte di sviluppare una carcinoma renale nei lungosopravvissuti [41].

Letà media alla diagnosi di carcinoma renale è 13,5 anni. Può insorgere uni o bilaterale [42]. Le dimensioni del tumore variano tra cm. 1 e cm. 8 (media cm. 4). Sono documentati 5 pazienti che hanno sviluppano metastasi a distanza [42]. Istologicamente tali tumori non differiscono dalla forma convenzionale se non per l'intensa eosinofilia dei citoplasmici con lievi-moderate atipie nucleari in un subset di casi, mentre nei restanti sono descritti noduli di piccole dimensioni con istologia a cellule chiare [1,42].

**Profilo immunohistochimico:** sovrapponibile al RCC a cellule chiare.

**Profilo genetico-molecolare:** sovrapponibile al RCC a cellule chiare; in letteratura inoltre sono descritti tre casi con instabilità alleliche che coinvolgono il locus 20q13 [42].

**Diagnosi differenziale:** dato il pattern "oncocitoide" di questo tipo di carcinoma, la diagnosi differenziale si pone con l'angiomiolipoma epitelioido e con il carcinoma con traslocazione. Utile una valutazione immunohistochimica specifica con anticorpo anti TFE3, HMB45, MelanA, EMA e Vimentina [8].

**Prognosi:** correla con lo stadio della malattia in modo similare a quanto osservano negli altri sottotipi di carcinoma renale [1,42].

### 5.2.2.9. Carcinoma tubulo cistico

Il carcinoma tubulo-cistico è un tumore renale molto raro (<60 casi descritti in letteratura) ancora non riconosciuto dalla classificazione WHO 2004, la cui natura appare ancora poco definita [43].

Letà media di insorgenza è 54 anni con una forte predilezione maschile (7:1). Macroscopicamente la lesione ha dimensioni variabili da cm. 0,7 a cm. 17 ed esibisce una superficie di taglio micro-cistica e spongiforme, che riflette la presenza istologica di piccole formazioni cistiche e tubuli dilatati rivestiti da un singolo strato di epitelio. Le cellule sono cubiche, piatte o a testa di chiodo ("hobnail"), possiedono abbondanti citoplasmici eosinofili e nuclei ingranditi con nucleoli prominenti. Le cisti sono addossate le une alle altre con scarso stroma interposto. L'attività mitotica e la necrosi sono eventi rari [43].

**Profilo immunohistochimico:** il carcinoma tubulo-cistico è immunoreattivo a CD10, CK7 (focale), Racemase, Parvalbumina, Caderina-KSP, CK34BetaE12 e CK19.

**Profilo genetico e molecolare:** questo tumore è caratterizzato da una peculiare overespressione di geni legati al metabolismo degli aminoacidi e del ciclo cellulare [43]. Inoltre il tumore non mostra monosomie del cromosoma 1, 6, 14, 15 e 22 e le frequenti perdite alleliche delle regioni 1q, 6p, 8p, 13q e 21q che sono invece frequenti nel carcinoma dei dotti collettori di Bellini [43]. Le alterazioni genomiche appaiono invece più simili a quelle documentabili nel carcinoma papillare: come il carcinoma papillare, anche nel carcinoma tubulo-cistico sono frequenti le trisomie del cromosoma 17, in assenza però di trisomie del cromosoma 7 [43]. Questa relazione sembra confermata anche da altri autori mediante analisi genetiche e molecolari [44,45]. Da un'analisi molecolare ("clustering analysis") su 13 pazienti con carcinoma tubulo-cistico emerge infatti una sovrapposizione genica con il carcinoma papillare dove si suggerisce di distinguere il carcinoma tubulo-cistico da altre entità, pur considerandolo vicino al carcinoma papillare da un punto di vista molecolare [45].

**Diagnosi differenziale:** il carcinoma tubolocistico è da distinguere dal carcinoma dei dotti collettori di Bellini con aree tubulo cistiche e da tumori epiteliali renali dell'adulto con una predominanza di strutture cistiche e tubulari [43].

**Prognosi:** si tratta di un tumore con un'aggressività relativamente bassa: la maggior parte dei casi indagati è diagnosticata in stadio pT1 ed una quota <10% in stadio pT3: infatti in circa il 10% dei casi è stata dimostrata una progressione di malattia con recidive locali e metastasi ai linfonodi e a distanza [43]. Tali dati prognostici sono tuttavia da validare su casistiche più ampie.

Nota: questi recenti risultati, unitamente ai dati clinici e ad un basso ma definito potenziale metastatico,

suggeriscono che questo sottotipo di carcinoma renale, pur essendo ancora un'entità poco definita, possa meritare una formale distinzione nel referto anatomicopatologico in attesa di un riconoscimento nella futura classificazione WHO dei tumori renali.

## 5.2.3.

### Tumori a cellule renali in “rene terminale”

Correntemente sono identificati due tipi di carcinoma renale non contemplati dalla classificazione WHO 2004 e documentabili in pazienti con rene terminale:

- 1) Carcinoma a cellule renali in malattia cistica acquisita
- 2) Carcinoma papillare a cellule chiare

#### 5.2.3.1. Carcinoma associato a malattia cistica acquisita

Tali neoplasie sono composte di cellule con citoplasma eosinofilo e con un'architettura variabile tra aree solide, cribriformi, tubulo-cistiche e papillari. Questi tumori insorgono da soli o in associazione a neoplasie nelle varianti classiche a cellule chiare, papillare o cromofobo.

Profilo immunohistochimico: sono evidenti solo lievi differenze di espressione di CK7, Racemase, rispetto al carcinoma che insorge nella popolazione normale e tali reperti sono ancora da validare su casistiche più ampie [46].

Profilo genetico: Il profilo genetico di queste neoplasie è ancora sotto investigazione. Mediante analisi FISH, Tickoo e coll. ha dimostrato assenza di delezione del gene VHL (Von Hippel Lindau) e amplificazione dei cromosomi 7 e 17 solo in alcuni casi [46]. Allo stesso modo sono state documentate amplificazioni del cromosoma 1, 2 e 6 in due casi, di cui 1 anche con amplificazione del cromosoma 10. Queste alterazioni sono in contrasto con le tipiche perdite cromosomiche multiple del carcinoma cromofobo e con la perdita del cromosoma 1 presente nel 10% degli oncocitomi che possono rientrare nella diagnosi differenziale [47]. Risultati lievemente differenti sono stati ottenuti da Kuntz e coll. che ha documentato di recente, mediante CGH, la perdita del cromosoma 3p e la mutazione del gene VHL in 2/4 tumori e anche amplificazione del cromosoma 3 e 16, dimostrando che oltre alla morfologia anche il profilo genetico di queste neoplasie differisce dal carcinoma renale convenzionale [48].

Prognosi: recentemente in questo sottotipo di tumori è stato documentato un comportamento biologico più aggressivo rispetto alle forme della popolazione normale, con grading istologici elevati, metastasi linfonodali e trasformazione sarcomatoide in alcuni casi [46]. Tali risultati richiedono peraltro una conferma su casistiche più ampie.

#### 5.2.3.2. Carcinoma papillare a cellule chiare

Si tratta di un carcinoma renale di recente identificazione, composto da strutture papillari proliferanti all'interno di spazi cistici e rivestite da cellule con citoplasma chiaro che insorge sia nella popolazione normale che in pazienti con rene terminale [49].

Profilo immunohistochimico e genetico: il profilo immunohistochimico è caratterizzato da positività per Citocheratina 7 (come carcinoma papillare) ma assenza di Racemase (come il carcinoma a cellule chiare); inoltre positività per CA-IX (come il carcinoma a cellule chiare) e assenza di CD10 (come il carcinoma papillare). In questo tumore è stato documentato con metodica di analisi FISH che nessun tumore possiede amplificazione di cromosoma 7 o perdita del cromosoma Y tipica del carcinoma papillare e nessun caso possiede la delezione di 3p tipica del carcinoma a cellule chiare, dimostrando in questo modo che si tratta di un'entità distinta [49].

Prognosi: il carcinoma a cellule chiare papillare è generalmente diagnosticato in stadio precoce (pT1) e con un basso grado istologico (Fuhrman I-II); tutti i casi analizzati dopo un follow up medio di 24 mesi hanno dimostrato un comportamento biologico indolente [49]. Si tratta peraltro di un'entità ancora poco definita; sulla scorta delle analisi di letteratura che necessitano ancora di conferme su casistiche più ampie, si suggerisce comunque di considerare questa variante in corso di diagnosi differenziale proprio per il suo comportamento meno aggressivo rispetto alla forma classica a cellule chiare, sia in pazienti con malattia da “rene terminale” che nella popolazione normale.



## 5.2.4.

### Carcinoma a cellule renali con aspetti tipo carcinoma follicolare della tiroide

Tale entità, di recente riscontro, viene identificata per la stretta somiglianza con il carcinoma follicolare della tiroide [50]. Si tratta di una variante molto rara con <10 casi descritti in letteratura.

Nella recente rivisitazione di Amin e coll. sono identificati 3 uomini e 3 donne di età 29-83 anni con lesioni primitive renali che istologicamente ricordano un tumore della tiroide, con strutture follicolari rivestite da cellule con anfofilia ed eosinofilia del citoplasma e con nuclei tondi talvolta con nucleoli evidenti [51].

**Profilo immunohistochimico:** la neoplasia si caratterizza per l'assenza di marcatori di origine tiroidea (Tireoglobulina-, TTF1-), ma anche dei marcatori classici di natura renale (antigene renale RCC-).

**Profilo genetico e molecolare:** l'analisi di espressione genica ha dimostrato un profilo molecolare distinto dal carcinoma a cellule chiare e dal carcinoma cromofobo: in particolare over-espressione di geni che regolano il ciclo cellulare, amplificazioni del cromosoma 7q, 8q, 12, 16, 17p, 17q, 19q, 20, 21q, Xp; inoltre perdite cromosomiche delle regioni 1p, 3, 9p, 9q, 12, 17 e X (in singoli casi) [51]. Tali reperti sono differenti da quanto osservato sino ad ora nelle neoplasie presenti nell'attuale classificazione WHO.

Nota: in considerazione della scarsa esperienza è suggerito inserire questo carcinoma renale nelle varianti di RCC a cellule chiare, in attesa di approfondimento su casistiche più ampie.

## 5.2.5.

### Carcinoma a cellule renali di tipo inclassificato

Si tratta di una categoria diagnostica riconosciuta dalla classificazione attuale WHO in cui dovrebbero essere inserite tutte quelle forme tumorali che non si adattano alle altre categorie. Nelle serie chirurgiche, il 4-6% dei tumori renali è considerato inclassificabile alla presentazione e la maggior parte di questi è di alto grado e di stadio avanzato alla diagnosi con una sopravvivenza scarsa [1,8].

Gli elementi istologici che devono spingere l'anatomopatologo ad inserire un tumore in questa categoria includono:

- 1) La combinazione di più sottotipi istologici riconoscibili insieme
- 2) La morfologia pura sarcomatoide senza elementi epiteliali riconoscibili
- 3) La commistione seppur rara di cellule fusate e componente epiteliale non riconoscibile
- 4) Il tipo cellulare non riconoscibile

Per definizione in questa categoria possono essere inseriti non solo tumori ad alto grado di malignità e aggressivi, ma anche alcuni casi a basso grado, indolenti, che possono comprendere anche per esempio quei casi con cellule a citoplasma eosinofilo (con quadri "oncocitoma-like") [1]. Non essendo chiaro quale sia l'impatto prognostico della caratterizzazione istologica di tali neoplasie, è suggerito comunque determinare lo stadio e il grado di differenziazione.

## 5.2.6.

### Neoplasie a cellule renali a basso potenziale maligno

**Carcinoma a cellule renali cistico multiloculato** (neoplasia a cellule renali cistica multiloculata a basso potenziale maligno)

È un'entità riconosciuta dalla classificazione WHO 2004 dei tumori renali quale variante rara del carcinoma a cellule chiare [1]. Si tratta di una neoplasia interamente composta di cisti con dimensioni variabili separate dal rene da una capsula fibrosa e rivestite da una filiera singola di cellule chiare; occasionalmente sono evidenti piccole papille e talvolta si osservano cellule chiare anche nei setti fibrosi tra le cisti. Per definizione, non si osservano in tale entità gettoni espansivi di cellule tumorali nel lume



delle cisti [1].

**Profilo genetico-molecolare:** le analisi molecolari su queste forme di tumore hanno dimostrato che la presenza di mutazione di VHL supporta la diagnosi di variante del carcinoma a cellule chiare [52].

**Prognosi:** il comportamento di tali neoplasie è molto buono senza progressione di malattia in termini di recidive e metastasi dopo asportazione chirurgica [1,52]. Nello studio recente di Suzigan e coll. su 45 casi di carcinoma multiloculato, la maggioranza delle lesioni era unilaterale; nell'82% dei pazienti la malattia era in stadio T1, 16% stadio T2 e un paziente in stadio T3, con grado I e II di Fuhrman rispettivamente nell'62% e nel 38% dei casi. Tutti i pazienti erano vivi senza evidenza di malattia a un follow up mediano di 66 mesi con sopravvivenza a 5 anni del 100% [52].

Nota: è suggerito rinominare questa entità come tumore a cellule chiare cistico multiloculato a basso potenziale maligno per indicare all'urologo un approccio più conservativo rispetto alle forme di carcinoma a cellule chiare convenzionale.

## 5.2.7.

### Tumori a cellule renali benigni

#### 5.2.7.1. Adenoma papillare

L'adenoma papillare è definito come una neoplasia solitaria <cm. 0,5, ben circoscritta, grigiastro-biancastra che si sviluppa nella corticale renale, costituita da una proliferazione tubulo-papillare con architettura cellulare a basso grado nucleare simile a quanto osservato nel carcinoma papillare di tipo I [14].

L'adenoma papillare è il tumore più comune dell'epitelio dei tubuli renali, riscontrabile nel 10-40% dei campioni di rene in studi autoptici. Wang e coll. su 542 campioni di rene consecutivi ha documentato la presenza di adenoma papillare in 38 pazienti (7%). Di questi, la metà era insorta nel contesto di un carcinoma papillare e di tutte le nefrectomie per carcinoma papillare ben il 25% dei casi ha dimostrato la presenza di adenoma. Per tale motivo gli autori suggeriscono un intimo rapporto tra adenoma e carcinoma papillare come processo biologico unico [53].

**Profilo genetico:** la perdita del cromosoma Y e la trisomia del cromosoma 7 e 17 comuni nel carcinoma papillare sono documentati anche nell'adenoma papillare ma con minore frequenza rispetto al carcinoma di tipo papillare e rappresentano talvolta le uniche aberrazioni genetiche [14]. E' stato ipotizzato che l'adenoma papillare possa accumulare alterazioni genetiche proporzionalmente alle dimensioni. La stretta relazione genetica tra adenoma e carcinoma necessita comunque ancora di conferma [1].

**Prognosi:** ottima.

#### 5.2.7.2. Oncocitoma

Tumore benigno renale che deriva dalle cellule intercalate [54]. Rappresenta circa il 3-9% di tutte le neoplasie renali e nella maggioranza dei casi è un riscontro occasionale, con un rapporto maschio/femmina di 2/1. Si tratta di una lesione ben circoscritta, non capsulata, color ebano o giallastro pallido con una cicatrice centrale stellata. Le cellule possiedono citoplasma eosinofilo densamente granulare e nuclei tondi con contorni regolari. Mitosi e necrosi sono rare.

**Profilo immunohistochimico e diagnosi differenziale:** l'oncocitoma necessita distinzione dal carcinoma cromofobo (CRC), in particolar modo nella sua variante eosinofila. Recentemente alcuni autori hanno indicato come utile fattore istologico differenziale la valutazione della capsula peritumorale, presente nel 66,7% di carcinomi (12/18 casi esaminati) e poco rappresentata nell'oncocitoma (10,5%, 2/19 casi): tale dato però necessita conferma su ampie casistiche [55].

La grande maggioranza degli oncocitomi è positiva per Citocheratine (86%), EMA (86%), S100A1 (91%), Caderina-E (71%), Parvalbumina (70%) e c-KIT (100%) [5]. Vimentina e antigene renale specifico RCC sono generalmente negativi [1,3]. La citocheratina 7 (CK7) mostra solo focale positività in pochi gruppi di cellule, diversamente dalla diffusa reattività che caratterizza il carcinoma cromofobo [1,3].

Negli ultimi anni sono inoltre emersi nuovi dati di immunofenotipo e particolare attenzione merita in questo ambito l'espressione di CD63 (debole espressione polare nell'oncocitoma contro un'intensa

positività nel CRC), di Caderina Ksp (3% di positività nell'oncocitoma contro 96% nel CRC), i cancer testis antigen MAGE-A3/4 e NY-ESO-1 (88% nell'oncocitoma contro il 33% nel CRC) e la Claudina 8 (positiva nel 92% nell'oncocitoma e assente nel CRC) [21,22,56,57].

Infine, per la diagnosi differenziale con la variante eosinofila del CRC, è ancora suggerito l'utilizzo della colorazione istochimica di Ferro colloidale di Hale, che si caratterizza per un pattern intenso e diffuso nel 100% di casi di CRC e solo focale e debole o negativo nell'oncocitoma [1,8].

**Profilo genetico-molecolare:** l'oncocitoma non è sede di aberrazioni cromosomiche specifiche. Di recente Sukov WR e coll., ha dimostrato nell'oncocitoma un riarrangiamento della regione 11q13 che coinvolge il gene CCND1 e overespressione di Ciclina D1 in 1/3 di oncocitomi, assente nel carcinoma cromofobo [58]. Inoltre sono descritte in taluni casi la traslocazione t(5;11)(q35;q13) e la perdita del cromosoma Y, 1 e 14 [59]. In altri casi l'oncocitoma presenta un cariotipo normale.

Per oncocitosi si intende invece la presenza di tumori multipli di tipo oncocitico con caratteri da oncocitoma puro o da piccoli carcinomi cromofobi o da ibridi con caratteristiche istologiche miste. In tali lesioni Cossu-Rocca e coll. nel 2008 ha dimostrato assenza delle perdite cromosomiche di 1, 2, 6, 10, 17. Tale risultato sembra escludere che le lesioni ibride dell'oncocitosi siano correlate al carcinoma cromofobo classico [60].

**Prognosi:** eccellente dato che l'oncocitoma renale è un tumore benigno e tale conclusione deriva dallo studio di ampie casistiche e da revisioni patologiche e adeguato follow up clinico in cui non è documentato alcun caso di cesso per malattia metastatica [1].

### 5.2.7.3. Adenoma metanefrico

I tumori metanefrici sono in genere descritti nell'età pediatrica: adenoma, adenofibroma e tumore stromale. Tra queste, l'adenoma metanefrico è invece nell'adulto la lesione meglio documentata e descritta nella classificazione WHO 2004 [1]. L'adenoma metanefrico nel 50% dei casi rappresenta un riscontro incidentale, talvolta in associazione con un carcinoma. Il 10% circa dei pazienti affetti da tale neoplasia si presenta con policitemia vera [1]. Le dimensioni possono raggiungere i cm. 15 di diametro. Si tratta di una lesione solida, lobulata, mai capsulata, costituita da una popolazione di tubuli tondeggianti immersi in uno stroma poco cellulato e rappresentati da cellule ovoidali di piccole dimensioni citologicamente prive di atipie. Sono frequenti le calcificazioni. Non si osservano mitosi. Non dovrebbe essere mai presente invasione vascolare e ciò deve indurre l'osservatore a dubitare di questa diagnosi [1].

**Diagnosi differenziale:** data la sovrapposizione morfologica con il carcinoma a cellule renali di tipo papillare di tipo 1 e il nefroblastoma epiteliale differenziato, i criteri istologici utili alla diagnosi sono: assenza di una capsula fibrosa con interfaccia diretta con il parenchima normale; assenza di nuclei; assenza di mitosi [1,8].

**Profilo immunohistochimico:** l'adenoma metanefrico dimostra immunoreattività per WT1 (antigene del tumore di Wilms) e CD57 (Leu-7) e differentemente dal carcinoma papillare è negativo per EMA e CK7 [1,8].

**Profilo genetico:** non sono presenti alterazioni genetiche consistenti; si conferma l'assenza di trisomia del cromosoma 7 e 17 e di perdita del cromosoma Y che sono caratteristiche del carcinoma a cellule renali di tipo papillare di tipo 1 con cui l'adenoma metanefrico entra in diagnosi differenziale [61].

**Prognosi:** ottima.

### 5.2.7.4. Nefroma cistico/tumore misto epitelio-stromale

Il nefroma cistico è un tumore epitelio-stromale misto di natura benigna a bordi ben circoscritti, generalmente unilaterale, a superficie multiloculata, priva di aree solide o necrosi [62]. La lesione si presenta in pazienti adulti di età superiore ai 30 anni con una netta predominanza femminile.

Il tumore misto epitelio-stromale del rene è invece una neoplasia rara composta da una commistione di aree solide stromali "simil-ovariche" e elementi epiteliali in prevalenza cistici [62,63]. Anche nel tumore misto epitelio-stromale è evidente una netta predominanza femminile associata ad una iperstimolazione ormonale e utilizzo di terapia con estrogeni. Nei 12 casi descritti da Adsay e coll. l'unico maschio documentato aveva storia di terapia con dietilstilbestrolo, mentre 7 donne utilizzavano da lungo tempo contraccettivi orali [64]. L'insorgenza in soggetti di sesso maschile con anamnesi negativa per terapia ormonale risulta un evento eccezionale [65].



Il tumore epitelio-stromale del rene è asintomatico e spesso un evento incidentale; più raramente si manifesta con dolore o ematuria. Di recente alcuni autori suggeriscono che il nefroma cistico dell'adulto e il tumore misto epitelio-stromale del rene siano parte dello stesso spettro di malattia e che tali lesioni debbano essere inserite nella famiglia del tumore epiteliale e stromale del rene (REST). In tali lavori emerge la stretta somiglianza tra le due lesioni in termini di prognosi, predilezione di sesso, età e similarità nelle caratteristiche istologiche, oltre ad un sovrapponibile profilo immunohistochimico (rec. per estrogeni e progesterone, CD10, Calretinina, Inibina-A) [62].

**Profilo immunohistochimico:** le cellule dello stroma sono immunoreattive ai recettori per estrogeni e progesterone. Le cisti epiteliali sono positive per CK8-18, CK34BetaE12 e Ulex europeus agglutinina 1, mentre HMB-45 e CD34 sono negativi. Tutti i casi con comportamento maligno risultano negativi per i recettori per estrogeni [63,66].

**Profilo genetico-molecolare:** le analisi molecolari attraverso studi di espressione genica (affimetrix) hanno dimostrato che sia il nefroma cistico, sia il tumore misto epitelio-stromale hanno un profilo di espressione molto simile, ma distinto da altri tumori renali. In particolare, un gene altamente espresso è l'Insulin-like growth factor tipo II, mentre il gene meno espresso è l'Anidrasi carbonica di tipo II [63].

**Diagnosi differenziale:** si consideri il carcinoma renale cistico multiloculare, il carcinoma tubulocistico, il nefroma mesoblastico, l'adenofibroma metanefrico.

**Prognosi:** pur considerando il tumore misto epitelio-stromale una lesione benigna come dimostrato dalla assenza di recidive o metastasi nel follow up della maggioranza dei casi, sono descritti eventi con trasformazione maligna [62,67].

## 5.2.8.

### Tumori mesenchimali primitivi del rene

#### 5.2.8.1. Angiomiolipoma

È una neoplasia mesenchimale che origina dalle cosiddette cellule epitelioidi perivascolari (PEC). Si tratta di un tumore correlato ad un altro gruppo di tumori PEC-relati tra cui la linfoangioliomiomatosi, i tumori a cellule chiare "sugar tumor" del polmone, del pancreas, dell'utero, il PEComa ed il rhabdomioma cardiaco. L'angiomiolipoma si sviluppa in circa il 55-75% dei pazienti portatori di Sclerosi Tuberosa [68].

Se non associato a specifiche sindromi, in un buon numero di casi l'angiomiolipoma viene diagnosticato incidentalmente durante indagini radiologiche per altri motivi. Si tratta in genere di una lesione unilaterale e la multifocalità o la bilateralità sono più associate a forme sindromiche. La neoplasia possiede dimensioni medie di circa 6 cm. Il quadro microscopico mostra un tumore costituito da tessuto adiposo, proliferazione di cellule muscolari lisce e di strutture vascolari distrofiche in proporzioni variabili. Le figure mitotiche sono rare [68].

Il tessuto muscolare si distribuisce sotto forma di fasci di cellule fuse o di cellule epitelioidi con abbondante citoplasma eosinofilo. Quando la componente a cellule fuse è prominente, talvolta la lesione mostra aspetti "emangiopericitoma-like".

L'angiomiolipoma può mostrare invasione vascolare anche se si tratta di un evento poco frequente, ma questa manifestazione non impatta sulla prognosi. Inoltre la neoplasia occasionalmente si localizza nei linfonodi regionali e taluni autori considerano questo fenomeno come una multi-centralità del tumore. **Variante:** sottotipi meno comuni di questa neoplasia includono la forma con prevalente componente lipomatosa o leiomiomatosa, la forma linfangioleiomiomatosa, la forma "oncocitoma-like", il tipo sclerosante [1]. Inoltre viene descritta una variante non comune di angiomiolipoma costituita da estesa componente cistica (AMLEC), senza storia di trattamento ormonale; in un caso vi era associata Sclerosi Tuberosa. La componente cistica che è rivestita da epitelio si ipotizza possa essere rappresentata da tubuli renali intrappolati [69].

**Profilo immunohistochimico:** è documentata l'espressione di markers melanocitici e muscolari quali HMB-45, MelanA, MITF, Tirosinasi, Actina muscolo liscio, Actina muscolo-specifico, Caldesmone [1,68].

I marcatori epiteliali sono negativi ad eccezione dei tumori con pattern cistico [69]; in tali casi lo stroma circostante gli epitelii risulta positivo ai recettori per estrogeni, progestinici e CD10.





**Profilo genetico:** l'angiomiolipoma è associato alla perdita di uno dei due geni associati alla Sclerosi Tuberosa TSC1 (9q34) e TSC2 (16p13.3).

**Diagnosi differenziale:** tra le diagnosi da considerare si ricordi il liposarcoma che però ha una sede extra-renale, coinvolge il rene "ab-extrinseco" e manca di quei vasi dismorfici e del tipico tessuto muscolare. Inoltre i marcatori melanocitari sono negativi.

Inoltre la neoplasia è da differenziare da leiomioma e leomiosarcoma: in tale contesto si deve ricordare che tumori muscolari primitivi del rene sono molto rari; inoltre il tessuto adiposo intratumorale o i vasi dismorfici non sono presenti nel leomiosarcoma ed i marcatori melanocitici sono negativi. Talvolta anche l'oncocitoma pone dei problemi di diagnosi differenziale ma le cellule sono immunoreattive a marcatori epiteliali e negative a marcatori melanocitici [68].

**Prognosi:** buona dato che la maggioranza di angiomiolipomi possiede un comportamento benigno [1,68].

### 5.2.8.2. Angiomiolipoma epitelioido

Si tratta di una neoplasia mesenchimale potenzialmente maligna che si caratterizza per la presenza di una proliferazione predominante di cellule epitelioidi e strettamente correlato all'angiomiolipoma classico [1]. Più della metà dei pazienti con angiomiolipoma epitelioido hanno una storia di Sclerosi Tuberosa. Entrambi i sessi sono egualmente affetti, con età media alla diagnosi di 38 anni, lievemente inferiore rispetto all'angiomiolipoma classico [1].

I pazienti sono frequentemente sintomatici, presentando dolore alla diagnosi e a causa della scarsità di tessuto adiposo contenuto nella neoplasia rispetto alla forma precedente, le immagini radiologiche spesso mostrano un quadro che mima un carcinoma a cellule renali [1].

Istologicamente la neoplasia è caratterizzata da una proliferazione di cellule epitelioidi con citoplasma abbondante, granulare spesso con una crescita perivascolare.

Le cellule dimostrano nuclei irregolari e nucleoli prominenti, frequente attività mitotica e talvolta invasione vascolare e infiltrazione del tessuto peri-renale. Possono insorgere con associati ad una componente classica a cellule fusate. In passato molti di questi casi erano scambiati per carcinomi renali di alto grado.

**Profilo immunohistochimico:** l'angiomiolipoma epitelioido esprime marcatori melanocitici e in modo più variabile anche marcatori immunohistochimici di tipo muscolare liscio, sovrapponibile alla forma classica. Recentemente è stata descritta anche la positività per CD1a, proteina tipicamente espressa nell'istiocitosi a cellule di Langherans [70]. Per la limitatezza della casistica analizzata tale dato rimane ancora da validare.

**Profilo genetico:** è stata documentata la perdita allelica della porzione cromosomica 16p (che contiene la regione del gene TSC2) come nella forma classica. Peraltro la mutazione di p53 è documentata nella forma epitelioido ma non in quella classica, suggerendo un ruolo nella sua eventuale trasformazione maligna [71].

**Diagnosi differenziale:** comprende il carcinoma renale a cellule chiare; peraltro l'angiomiolipoma manca di tutti i marcatori immunohistochimici di tipo epiteliale presenti nel carcinoma renale laddove al contrario i marcatori melanocitici sono assenti. Inoltre il melanoma, che spesso mostra uno spettro morfologico ed immunofenotipico simile. D'altro canto il melanoma è sempre positivo a S100, reperto questo poco comune nell'angiomiolipoma e la componente adiposa e i vasi dismorfici non sono presenti nel melanoma [68].

**Prognosi:** nello studio retrospettivo di Aydin del 2009 in cui sono stati presi in considerazione 194 angiomiolipomi consecutivi da 185 pazienti, la variante epitelioido è documentata in 15 pazienti (7,7% dei casi); di questi circa il 30% presentava focolai di necrosi e ben il 93% atipie nucleari. In un follow up medio di 5 anni nessun di questi pazienti ha presentato recidive locali o metastasi a distanza [68].

Nel recente passato sono invece documentati casi di angiomiolipoma epitelioido con trasformazione maligna, accompagnata da metastasi linfonodali, al fegato, al polmone o alla colonna vertebrale [72]. È possibile che l'apparente discordanza prognostica che emerge dal confronto dei dati di letteratura sia in parte da ricercare nella non chiara definizione della componente epitelioido del tumore e a causa di tale variabilità di criteri nella definizione, la reale incidenza del suo potenziale metastatico rimane sconosciuta: a tutt'oggi l'incidenza di casi metastatici (circa 1/3 dei casi secondo alcuni) è basata su descrizione di singoli





casi o casi in consultazione che possono avere un bias di selezione. Per determinare il reale potenziale biologico dell'angiomiolipoma epitelioido è necessario uno studio su un largo numero di casi.

I parametri patologici avversi da considerare, pur non correlando direttamente con la prognosi, sono: la presenza di necrosi, l'attività mitotica, l'anaplasia dei nuclei e l'estensione extra-renale [1,72].

Nota: la percentuale di cellule con aspetti epitelioidi richiesta per classificare un angiomiolipoma nella variante epitelioido è ancora da determinare; è suggerita una quota uguale o superiore al 50%.

### 5.2.8.3. Leiomiosarcoma

Neoplasia maligna con differenziazione muscolare liscia. Si tratta di un tumore raro peraltro il più comune nel rene (47-60% casi di sarcoma). Uomini e donne sono ugualmente affetti. Può originare dalla capsula, dal parenchima o dalla vena renale [73,74]. I criteri di malignità istologica sono i medesimi utilizzati per i tessuti molli ovvero: necrosi, pleomorfismo e numero di mitosi.

**Diagnosi differenziale:** se l'origine del leiomiosarcoma è la capsula o il parenchima, la neoplasia deve essere distinta dal carcinoma a cellule renali, mentre le lesioni della pelvi sono da differenziare dal carcinoma transizionale [75]. Inoltre è importante ricordare che le neoplasie a basso grado sono generalmente ben riconoscibili, mentre quelle di alto grado entrano in diagnosi differenziale con il carcinoma sarcomatoide, con altre forme di sarcoma e con forme atipiche di angiomiolipoma epitelioido.

**Prognosi:** la sopravvivenza a 5 anni è del 29-36%, con decesso per malattia nella maggior parte dei pazienti entro 1 anno dalla diagnosi; la prognosi è più favorevole per lesioni intraparenchimali, <cm. 5 e a basso grado [1]. Tuttavia nell'analisi di Miller e coll., nel corso di un follow-up mediano di 2.8 anni, il 90% dei pazienti ha dimostrato metastasi a distanza e il 75% è deceduto per la malattia, dimostrando una prognosi infausta indipendentemente dalle caratteristiche istologiche presenti [73].

### 5.2.8.4. Sarcoma sinoviale

Tumore mesenchimale molto raro (circa 50 casi descritti). Mediana alla diagnosi 35 anni. La presentazione è simile ad altre neoplasie facenti massa e la lesione raggiunge una dimensione mediana alla diagnosi di cm. 11 di diametro. Istologicamente è composta da cellule fuse a crescita monomorfa e meno comunemente bifasica con componente epitelioido [76]. Rispetto alla controparte dei tessuti molli, nel rene la maggioranza dei casi (>80%) presenta aree di degenerazione cistica con rivestimenti epiteliali "a testa di chiodo" e con necrosi frequente [76,77].

**Profilo immunohistochimico e molecolare:** due studi recenti hanno raccolto in totale 22 pazienti ed hanno documentato assenza di immunoreattività per citocheratina in tutti i casi analizzati e frequente presenza di EMA, mentre bcl2 e CD99 erano normalmente espresse; le indagini molecolari eseguite su un totale di 7 pazienti, per la ricerca del trascritto di fusione SYT-SXX mediante RT-PCR, hanno documentato la traslocazione specifica del sarcoma sinoviale t(X;18)(p11;q11) in tutti i pazienti analizzati [76]. A differenza però dei tessuti molli, in quello renale è maggiormente documentata la fusione SYT-SSX tipo 2 rispetto a SYT-SSX tipo 1 [77].

**Diagnosi differenziale:** tumore maligno delle guaine nervose periferiche, fibrosarcoma (evento eccezionale), leiomiosarcoma, tumore fibroso solitario maligno.

**Prognosi:** si tratta di un sarcoma aggressivo con elevata frequenza di metastasi a distanza, polmone, fegato, osso e caratteristicamente ai linfonodi regionali.

### 5.2.8.5. Sarcoma di Ewing/pNET

Tumore mesenchimale raro (circa 120 casi descritti) con mediana alla diagnosi di 27 anni. Il sarcoma di Ewing/pNET colpisce giovani adulti ed adolescenti e la forma renale appare del tutto sovrapponibile alla più comune forma ossea e dei tessuti molli.

**Profilo genetico-molecolare:** si tratta di neoplasia mesenchimale di origine neuro-ectodermica a piccole cellule con una specifica traslocazione t(11;22)(q24;q12) che determina fusione dei geni EWS-FLI (fusione di tipo 1). Altri geni che possono essere coinvolti nella fusione con EWS (non tipo 1) sono: ERG, ETV1, E1AF, FEV, ZSG. Il sarcoma di Ewing primitivo del rene dimostra in circa la metà dei casi la fusione "non tipo 1" [78].



**Profilo immunoistochimico:** è mandatorio un pannello immunoistochimico minimo che comprenda: citocheratine(-), CD99 (positività completa di membrana in >90% dei casi), FLI1 (positività nucleare), Desmina(-), WT1(-), Miogenina(-).

**Diagnosi differenziale:** il tumore è da differenziare da altri tumori a piccole cellule maligni tra cui il sarcoma a cellule chiare, il neuroblastoma, il rabdomiosarcoma, il linfoma, il carcinoma a piccole cellule, il tumore di Wilms blastema-predominante (è bene ricordare che un tumore a piccole cellule in un giovane adulto è più probabilmente un Ewing/pNET che un tumore di Wilms).

**Prognosi:** in una revisione recente di 16 casi, la malattia alla diagnosi risulta localizzata nel 63% e metastatica nel 37% dei pazienti, con mediana di sopravvivenza di 40 mesi (in malattia localizzata e metastatica era di 60 e 15 mesi rispettivamente) [79]. Il profilo molecolare del sarcoma di Ewing primitivo renale (fusione “non tipo 1”) giustificherebbe secondo alcuni autori una prognosi peggiore rispetto alla forma più classica dei tessuti molli [78].

### 5.2.8.6. Neoplasie mesenchimali benigne e maligne di riscontro eccezionale

Tra le neoplasie mesenchimali estremamente rare nel rene adulto e documentate solamente in piccole casistiche o in singoli casi possiamo ricordare il sarcoma a cellule chiare, l'angiosarcoma e l'emangioma, il tumore glomico, il leiomioma, l'ectopia intrarenale di ghiandola surrenalica, il lipoma parenchimale ed il liposarcoma della capsula renale, il tumore fibroso solitario/emangiopericitoma, l'osteosarcoma e il sarcoma pleomorfo indifferenziato (c.d. istiocitoma fibroso maligno), lo schwannoma, il neurofibroma, il mixoma [80-89].

**Prognosi:** per le lesioni benigne è ottima senza recidive o metastasi o decessi per la malattia nei casi descritti in letteratura [81]. Nelle neoplasie maligne la prognosi dipende dall'aggressività biologica e dal sottotipo istologico; inoltre la dimensione del tumore e la presenza di metastasi alla diagnosi sono i parametri predittivi che impattano maggiormente sulla sopravvivenza. Si stima per un sarcoma primitivo renale una mediana di sopravvivenza a 5 anni <30%, con decesso di circa il 75% dei casi descritti in letteratura a un anno dalla diagnosi [89].

**Nota 1:** attualmente si ritiene che la lesione che in passato veniva denominata leiomioma renale, in realtà in alcuni casi fosse un angiomiolipoma leiomiomatoso (vedi paragrafo angiomiolipoma).

**Nota 2:** attualmente si ritiene che alcune forme di liposarcoma primitivo del rene in realtà siano liposarcomi del retroperitoneo che coinvolgono il rene per estensione diretta.

**Nota 3:** si ritiene attualmente che alcuni casi di leiomiosarcoma renale in realtà siano un liposarcoma del retroperitoneo con aree dedifferenziate in senso muscolare liscio.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	<b>positiva forte</b>	<b>positiva debole</b>	<b>negativa debole</b>	<b>negativa forte</b>
<b>Si raccomanda l'utilizzo della classificazione WHO 2004 per la caratterizzazione istologica del tumore renale.</b>				

## 5.2.9. Istotipo e impatto prognostico

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sottotipo istologico

Un'analisi condotta su 2385 pazienti ha confermato il valore prognostico indipendente del sottotipo istologico, rispetto a stadio e grado [90]. Risultati differenti sono emersi più recentemente dallo studio di Patard JJ e coll. che pur confermando un trend prognostico in analisi univariata del sottotipo istologico, analizzando una coorte di pazienti maggiore (4063 casi), ha dimostrato invece che in analisi multivariata il grado e lo stadio unitamente al performance status, ma non l'istotipo tumorale, abbiano un impatto prognostico indipendente ( $p < .001$ ) [91]. In parte tale discordanza sarebbe da attribuire alla mancata revisione centralizzata delle diagnosi nel reclutamento dei pazienti nello studio di Patard e coll. che al contrario nella casistica della Mayo Clinic aveva consentito di collocare la sopravvivenza causa-specifica a 5 anni dell'istotipo papillare all'80-90% [90,91]. Complessivamente il carcinoma renale a cellule chiare ha una sopravvivenza causa-specifica significativamente peggiore rispetto al carcinoma papillare e cromofobo. In particolare si è osservata una sopravvivenza a 5 anni del 43-83% nell'RCC a cellule chiare, 61-90% nell'RCC papillare e 80-100% nell'RCC cromofobo. Non sono invece documentate differenze significative in termini di sopravvivenza tra il carcinoma papillare e cromofobo [90].

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	20	0	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda l'utilizzo della classificazione WHO 2004 per la caratterizzazione del sottotipo istologico di tumore renale.</b>				

## 5.2.10. Trasformazione sarcomatoide

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Trasformazione sarcomatoide

La trasformazione sarcomatoide del carcinoma renale, focale o diffusa, è da considerare un segno prognostico sfavorevole. Si tratta di focolai di proliferazione a cellule fuse ad alto grado di malignità che ricordano un sarcoma, raramente con foci di tessuto eterologo maligno tipo condrosarcoma o osteosarcoma (in tali casi si parla di carcinosarcoma). La trasformazione sarcomatoide è presente nel 1-6.5% dei casi ed è documentata in tutti i sottotipi noti di tumore renale, maggiormente nel carcinoma a cellule chiare e cromofobo seguiti dal papillare [92]. La presenza di componente sarcomatoide è associata a

peggiore prognosi in tutti gli istotipi e proporzionalmente alla quantità di tale componente, sia in malattia localizzata che metastatica, con una sopravvivenza mediana a 5 anni del 14.5% [93].

La classificazione corrente non riconosce il carcinoma sarcomatoide quale entità a se stante; peraltro l'impatto sull'andamento della malattia che ne deriva suggerisce l'inclusione di questa descrizione in diagnosi. Attualmente non è definita la quota di componente sarcomatoide che deve essere presente per arrivare a tale definizione.

de-Peralta-Venturina M e coll. analizzando una casistica di forme sarcomatoidi (101 pazienti) suggeriscono per la definizione di tale entità una estensione minima pari a un campo al microscopio a basso ingrandimento (4x, circa 5 millimetri di diametro) [92].

E' suggerito fare molta attenzione all'esame istologico poiché il tumore può presentarsi totalmente sarcomatoide: in tali casi, poco frequenti, il tumore deve essere classificato comunque nell'ambito del carcinoma renale mediante esteso campionamento della lesione (raccomandato), mediante indagini immunoistochimiche e di microscopia elettronica in ausilio alla morfologia tradizionale per documentare una residua componente a differenziazione epiteliale [94]. Essendo il profilo immunoistochimico del carcinoma sarcomatoide totalmente aspecifico, l'approccio immunofenotipico non appare indicato per risolvere questo genere di diagnosi.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda in tutti gli istotipi di carcinoma renale inserire nel referto anatomopatologico la presenza della trasformazione sarcomatoide in % sul totale della estensione della neoplasia</b>				

## 5.2.11. Necrosi tumorale

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Presenza di necrosi tumorale

La necrosi tumorale si osserva in tutti gli istotipi più comuni e maggiormente nel carcinoma renale papillare; tuttavia l'impatto clinico della necrosi è documentato solo nei pazienti con RCC a cellule chiare. Inoltre sia nel caso del carcinoma a cellule chiare, sia nel carcinoma cromofobo i dati della letteratura hanno prodotto conclusioni discordanti [95]. Uno studio recente su 841 pazienti ha dimostrato che una percentuale superiore al 50% è in grado di predire la sopravvivenza causa-specifica e globale in analisi multivariata [96].

Un dato simile è emerso dall'analisi di Zigeuner e coll. nel corso della validazione esterna del sistema predittivo della Mayo Clinic su un gruppo di 1862 pazienti europei sulla base dei dati patologici di routine: in tale validazione, la necrosi tumorale, così come pure le dimensioni e il grado tumorale si sono dimostrati parametri prognostici indipendenti causa-specifici [97]. Un gruppo canadese che ha analizzato 1526 pazienti di cui 1320 costituiti da RCC a cellule chiare non ha invece ottenuto dati significativi con l'analisi multivariata, nemmeno analizzando i sottotipi istologici [98].

La possibile spiegazione di questa discordanza potrebbe essere ricercata nella variabile interpretazione tra differenti osservatori in termini qualitativi e quantitativi della necrosi tumorale.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	20	0	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di inserire nel referto anatomico patologico la presenza o meno di necrosi tumorale</b>				

## 5.2.12. Invasione microvascolare tumorale

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Invasione microscopica vascolare

L'invasione microvascolare venosa del tumore (MVI) viene considerata in questi ultimi anni un fattore prognostico sfavorevole indipendente per il carcinoma renale in stadio iniziale. La dimostrazione di questo aspetto è ben documentata da Lang H e coll. nel 2004 che ha analizzato 255 pazienti con neoplasia renale primitiva pT1-3bN0M0 stratificandoli per grado, età, istotipo e presenza/assenza di invasione vascolare. In tale analisi emerge un impatto prognostico indipendente sfavorevole dell'MVI ( $p = .015$ ), con rischio relativo tumore-associato pari a 1.82 [99]. Anche altri autori recentemente hanno dimostrato il valore prognostico negativo di MVI, che in alcuni studi si allinea a quello della trasformazione sarcomatoide: nella revisione di Dall'Oglio MF e coll., eseguito su 230 pazienti in stadio T1-4, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni e la sopravvivenza tumore-specifica in analisi univariata erano rispettivamente di 26.9% e 39% per il tumore sarcomatoide e di 26.7% e 39.7% per MVI e, in analisi multivariata, solo l'invasione vascolare venosa è emersa come fattore prognostico indipendente [100]. Tale evidenza suggerisce di inserire nel referto istologico anatomopatologico la definizione della presenza o assenza di invasione vascolare.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	20	0	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di inserire nel referto anatomico patologico la presenza o meno di invasione microvascolare tumorale</b>				

## 5.2.13. 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. Grignon DJ, Che M. Clear cell renal cell carcinoma. *Clin Lab Med.* 2005;25(2):305-16.
3. Pan CC, Chen PC, Ho DM. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology.* 2004;45(5):452-9.
4. Martignoni G, Pea M, Brunelli M, Chilosi M, Zamó A, Bertaso M, Cossu-Rocca P, Eble JN, Mikuz G, Puppa G, Badoual C, Ficarra V, Novella G, Bonetti F. CD10 is expressed in a subset of chromophobe renal cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2004;17(12):1455-63.
5. Langner C, Wegscheider BJ, Ratschek M, Schips L, Zigeuner R. Keratin immunohistochemistry in renal cell carcinoma subtypes and renal oncocytomas: a systematic analysis of 233 tumors. *Virchows Arch.* 2004;444(2):127-34.
6. Moch H, Mihatsch MJ. Genetic progression of renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2002; 441(4):320-7
7. Brunelli M, Eccher A, Gobbo S, Ficarra V, Novara G, Cossu-Rocca P, Bonetti F, Menestrina F, Cheng L, Eble JN, Martignoni G. Loss of chromosome 9p is an independent prognostic factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2008;21(1):1-6.
8. 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
9. Kuhn E, De Anda J, Manoni S, Netto G, Rosai J. Renal cell carcinoma associated with prominent angioleiomyoma-like proliferation: Report of 5 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(11):1372-81.
10. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10(6):537-44
11. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology.* 2007 ;39(5):459-65.
12. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):435-41.
13. Leroy X, Zini L, Leteurtre E, Zerimech F, Porchet N, Aubert JP, Gosselin B, Copin MC. Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. *Mod Pathol.* 2002;15(11):1126-30.
14. 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;16(10):1053-9
15. Giubellino A, Linehan WM, Bottaro DP. Targeting the Met signaling pathway in renal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(6):785-93.
16. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, Kort EJ, Futami K, Furge KA, Takahashi M, Kanayama HO, Tan PH, Teh BS, Luan C, Wang K, Pins M, Tretiakova M, Anema J, Kahnoski R, Nicol T, Stadler W, Vogelzang NG, Amato R, Seligson D, Figlin R, Beldegrun A, Rogers CG, Teh BT. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65(13):5628-37.
17. Lefèvre M, Couturier J, Sibony M, Bazille C, Boyer K, Callard P, Vieillefond A, Allory Y. Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(12):1576-81.
18. Kunju LP, Wojno K, Wolf JS Jr, Cheng L, Shah RB. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and nonoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. *Hum Pathol.* 2008;39(1):96-101.



19. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(4):419-24.
20. Brunelli M, Gobbo S, Cossu-Rocca P, Cheng L, Hes O, Delahunb B, Pea M, Sonetti F, Mina MM, Ficarra V, Chilosi M, Eble JN, Menestrina F, Martignoni G. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2007;20(3):303-9.
21. Lechpammer M, Resnick MB, Sabo E, Yakirevich E, Greaves WO, Sciandra KT, Tavares R, Noble LC, DeLellis RA, Wang LJ. The diagnostic and prognostic utility of claudin expression in renal cell neoplasms. *Mod Pathol.* 2008;21(11):1320-9.
22. Mazal PR, Exner M, Haitel A, Krieger S, Thomson RB, Aronson PS, Susani M. Expression of kidney-specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Hum Pathol.* 2005;36(1):22-8.
23. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunb 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;18(2):161-9
24. Hes O, Vanecek T, Perez-Montiel DM, Alvarado Cabrero I, Hora M, Suster S, Lamovec J, Curik R, Mandys V, Michal M. Chromophobe renal cell carcinoma with microcystic and adenomatous arrangement and pigmentation--a diagnostic pitfall. Morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic report of 20 cases. *Virchows Arch.* 2005;446(4):383-93.
25. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15(1):54-67.
26. Albadine R, Schultz L, Illei P, Ertoy D, Hicks J, Sharma R, Epstein JI, Netto GJ. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(7):965-9.
27. Kobayashi N, Matsuzaki O, Shirai S, Aoki I, Yao M, Nagashima Y. Collecting duct carcinoma of the kidney: an immunohistochemical evaluation of the use of antibodies for differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2008;39(9):1350-9.
28. Füzési L, Cober M, Mittermayer C. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology.* 1992;21(2):155-60.
29. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(1):1-11.
30. Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol.* 2008;21(6):647-52.
31. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec-Rychter M, Hutchinson B, Reuter VE, Boccon-Gibod L, Timmons C, Hafez N, Ladanyi M. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1553-66.
32. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(6):750-61.
33. 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-TFE3 gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):230-40
34. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Pettillo D, Furge KA, Comperat EM, Lae M, Bouvier R, Boccon-Gibod L, Denoux Y, Ferlicot S, Forest E, Fromont G, Hintzy MC, Laghouati M, Sibony M, Tucker ML, Weber N, Teh BT, Vieillefond A. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(5):656-70.
35. Martignoni G, Pea M, Gobbo S, Brunelli M, Bonetti F, Segala D, Pan CC, Netto G, Doglioni C, Hes O, Argani P, Chilosi M. Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MiTF/TFE family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas. *Mod Pathol.* 2009;22(8):1016-22.





36. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, Albadine R, Illei PB, Ladanyi M, Reuter VE, Netto GJ. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(9):1295-303.
37. Shen SS, Ro JY, Tamboli P, Truong LD, Zhai Q, Jung SJ, Tibbs RG, Ordonez NG, Ayala AG. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(1):13-21.
38. Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A, Cohen C, Skinnider BF, Tickoo SK, Young AN, Amin MB. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):13-9.
39. Dhillon J, Amin MB, Selbs E, Turi GK, Paner GP, Reuter VE. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid change. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):44-9.
40. Pillay N, Ramdial PK, Cooper K, Batuule D. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with aggressive histomorphology--a sarcomatoid variant. *Hum Pathol.* 2008;39(6):966-9.
41. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, Neglia JP, Greffe BS, Hammond S, Ronckers CM, Friedman DL, Stovall M, Yasui YY, Robison LL, Meadows AT, Kadan-Lottick NS. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):476-83.
42. 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;23(7):772-80.
43. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, Paner GP, Stovsky M, Young AN, Srigley JR, Chevile JC. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):384-92.
44. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, Li R, Yang Y, Lin F, Elson P, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Tubbs R. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1840-9.
45. Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, Shah RB, Yang Y, Chuang ST, Lin F, Tretiakova MM, Kort EJ, Teh BT. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):177-87.
46. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB. 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;30(2):141-53.
47. Cossu-Rocca P, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Acquired cystic disease-associated renal tumors: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol.* 2006;19(6):780-7.
48. Kuntz E, Yusenko MV, Nagy A, Kovacs G. Oligoarray comparative genomic hybridization of renal cell tumors that developed in patients with acquired cystic renal disease. *Hum Pathol.* 2010;41(9):1345-9.
49. Gobbo S, Eble JN, MacLennan GT, Grignon DJ, Shah RB, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1780-6.
50. Jung SJ, Chung JI, Park SH, Ayala AG, Ro JY. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(3):411-5.
51. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):393-400.
52. 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;125(2):217-22.





53. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT, Yang XJ. Renal papillary adenoma--a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2007;38(2):239-46.
54. 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;21(1):1-12
55. Demirović A, Cesarec S, Spajić B, Tomas D, Bulimbasić S, Milošević M, Marusić Z, Kruslin B. Can renal oncocytoma be distinguished from chromophobe renal cell carcinoma by the presence of fibrous capsule? *Virchows Arch.* 2010;456(1):85-9.
56. Mete O, Kilicaslan I, Gulluoglu MG, Uysal V. Can renal oncocytoma be differentiated from its renal mimics? The utility of anti-mitochondrial, caveolin 1, CD63 and cytokeratin 14 antibodies in the differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2005;447(6):938-46.
57. Demirović A, Džombeta T, Tomas D, Spajić B, Pavić I, Hudolin T, Milošević M, Cupić H, Krušlin B. Immunohistochemical expression of tumor antigens *MAGE-A3/4* and *NY-ESO-1* in renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2010;206(10):695-9.
58. Sukov WR, Ketterling RP, Lager DJ, Carlson AW, Sinnwell JP, Chow GK, Jenkins RB, Cheville JC. *CCND1* rearrangements and cyclin *D1* overexpression in renal oncocytomas: frequency, clinicopathologic features, and utility in differentiation from chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2009;40(9):1296-303.
59. Presti JC Jr, Moch H, Reuter VE, Huynh D, Waldman FM. Comparative genomic hybridization for genetic analysis of renal oncocytomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;17(4):199-204.
60. Cossu-Rocca P, Eble JN, Zhang S, Bonsib SM, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Interphase cytogenetic analysis with centromeric probes for chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17 in 11 tumors from a patient with bilateral renal oncocytosis. *Mod Pathol.* 2008;21(4):498-504.
61. 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;16(10):1060-3
62. Turbner J, Amin MB, Humphrey PA, Strigley JR, De Leval L, Radhakrishnan A, Oliva E. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(4):489-500.
63. Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Sercia L, Lane B, Rini B, Bukowski R, Teh BT. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):72-80.
64. Adsay NV, Eble JN, Strigley JR, Jones EC, Grignon DJ. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(7):958-70.
65. Colombo P, Naspro R, Vallieri L, Vavassori I, Valenti S, Galli C, Roncalli M. Non-hormone-induced mixed epithelial and stromal tumor of kidney in a man: description of a rare case. *Urology.* 2008;71(1):168.e7-9.
66. Mohanty SK, Parwani AV. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(9):1483-6.
67. Svec A, Hes O, Michal M, Zachoval R. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Virchows Arch.* 2001 Nov;439(5):700-2.
68. Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, Sercia L, Lopez JI, Rini BI, Zhou M. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(2):289-97.
69. Fine SW, Reuter VE, Epstein JI, Argani P. Angiomyolipoma with epithelial cysts (AMLEC): a distinct cystic variant of angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(5):593-9.
70. Adachi Y, Horie Y, Kitamura Y, Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, Fujioka S, Nishimura M, Hayashi K. *CD1a* expression in PEComas. *Pathol Int.* 2008;58(3):169-73.
71. Kawaguchi K, Oda Y, Nakanishi K, Saito T, Tamiya S, Nakahara K, Matsuoka H, Tsuneyoshi M. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(4):523-9.
72. Martignoni G, Pea M, Rigaud G, Manfrin E, Colato C, Zamboni G, Scarpa A, Tardanico R, Roncalli M, Bonetti F. 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;24(6):889-94.





73. Miller JS, Zhou M, Brimo F, Guo CC, Epstein JI. Primary leiomyosarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(2):238-42.
74. Vogelzang NJ, Fremgen AM, Guinan PD, Chmiel JS, Sylvester JL, Sener SF. Primary renal sarcoma in adults. A natural history and management study by the American Cancer Society, Illinois Division. *Cancer.* 1993;71(3):804-10.
75. Grignon DJ, Ayala AG, Ro JY, el-Naggar A, Papadopoulos NJ. Primary sarcomas of the kidney. A clinicopathologic and DNA flow cytometric study of 17 cases. *Cancer.* 1990;65(7):1611-8.
76. Divetia M, Karpate A, Basak R, Desai SB. Synovial sarcoma of the kidney. *Ann Diagn Pathol.* 2008;12(5):333-9.
77. Argani P, Faria PA, Epstein JI, Reuter VE, Perlman EJ, Beckwith JB, Ladanyi M. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(8):1087-96.
78. Jimenez RE, Folpe AL, Lapham RL, Ro JY, O'Shea PA, Weiss SW, Amin MB. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(3):320-7.
79. Thyavhally YB, Tongaonkar HB, Gupta S, Kurkure PA, Amare P, Muckaden MA, Desai SB. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a single institute series of 16 patients. *Urology.* 2008;71(2):292-6.
80. Kural AR, Onal B, Ozkara H, Cakarir C, Ayan I, Agaoglu FY. Adult clear cell sarcoma of the kidney: a case report. *BMC Urol.* 2006;6:11.
81. Brown JG, Folpe AL, Rao P, Lazar AJ, Paner GP, Gupta R, Parakh R, Cheville JC, Amin MB. Primary vascular tumors and tumor-like lesions of the kidney: a clinicopathologic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(7):942-9.
82. Al-Ahmadie HA, Yilmaz A, Olgac S, Reuter VE. Glomus tumor of the kidney: a report of 3 cases involving renal parenchyma and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(4):585-91.
83. Shum CF, Yip SK, Tan PH. Symptomatic renal leiomyoma: report of two cases. *Pathology.* 2006;38(5):454-6.
84. Ye H, Yoon GS, Epstein JI. Intrarenal ectopic adrenal tissue and renal-adrenal fusion: a report of nine cases. *Mod Pathol.* 2009;22(2):175-81.
85. Dineen MK, Venable DD, Misra RP. Pure intrarenal lipoma--report of a case and review of the literature. *J Urol.* 1984;132(1):104-7.
86. Ciccarello G, Mucciardi G, Morgia G, Spinelli F, Ascenti G, Macchione L, Magno C. A case of renal capsular liposarcoma with intracaval fat thrombus. *Eur Urol.* 2010;57(2):350-3.
87. Weingärtner K, Gerharz EW, Neumann K, Pflüger KH, Grüber M, Riedmiller H. Primary osteosarcoma of the kidney. Case report and review of literature. *Eur Urol.* 1995;28(1):81-4.
88. Ghosh A, Dwivedi US, Kumar A. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma of kidney: a case report. *Pathol Res Pract.* 2008;204(11):857-61.
89. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, Snyder ME, Antonescu C, Brennan MF, Russo P. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol.* 2006;176(5):2033-8.
90. 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.
91. 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, Guillé F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2763-71.
92. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(3):275-84.
93. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):435-41.
94. Mai KT, Veinot JP, Collins JP. Sarcomatous transformation of chromophobe cell renal carcinoma. *Histopathology.* 1999;34(6):557-9.





95. Minervini A, Di Cristofano C, Gacci M, Serni S, Menicagli M, Lanciotti M, Salinitri G, Rocca CD, Lapini A, Nesi G, Bevilacqua G, Minervini R, Carini M. Prognostic role of histological necrosis for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma: correlation with pathological features and molecular markers. *J Urol.* 2008;180:1284-9.
96. Katz MD, Serrano MF, Grubb RL 3rd, Skolarus TA, Gao F, Humphrey PA, Kibel AS. Percent microscopic tumor necrosis and survival after curative surgery for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010;183:909-14.
97. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, Langner C, Pummer K. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol.* 2010;57:102-9.
98. Isbarn H, Patard JJ, Lughezzani G, Rioux-Leclercq N, Crépel M, Cindolo L, de la Taille A, Zini L, Villers A, Shariat SF, Bertini R, Karakiewicz PI. Limited prognostic value of tumor necrosis in patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 2010;75:1378-84.
99. Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up. *Eur Urol.* 2004;46:331-5.
100. Dall'Oglio MF, Arap MA, Antunes AA, Cury J, Leite KR, Srougi M. Impact of clinicopathological parameters in patients treated for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007;177:1687-91.





## 5.3. Gradazione

### 5.3.1. Analisi del contesto attuale

Nella definizione di una gradazione nei tumori si usano nella varie sedi e nei vari istotipi parametri del rene, tali parametri si applicano esclusivamente alle neoplasie di origine epiteliale; le neoplasie mesenchimali infatti trovano i parametri prognostici nell'istotipo, nell'indice di proliferazione che considerano caratteristiche architetturali, morfologia cellulare, morfologia nucleare e talora morfometria nucleare. Nel caso delle neoplasie e nella necrosi senza necessità di gradare semiquantitativamente. Nel caso delle neoplasie epiteliali, la letteratura non ha riferimento riguardo a utilizzo di parametri architetturali o di morfologia cellulare; la gradazione avviene esclusivamente sulla morfologia e grandezza nucleare espressa nel sistema di Fuhrman [1].

Nella stesura originale i tumori vengono classificati in 4 gradi riassumibili con semplicità in:

- grado 1 : nuclei rotondi ed uniformi, nucleoli molto piccoli od assenti
- grado 2 : nuclei relativamente irregolari, nucleoli identificabili
- grado 3 : nuclei molto irregolari, nucleoli grossi e prominenti
- grado 4 : nuclei bizzarri e plurilobati, nucleoli grossi e prominenti

La grandezza di nuclei e nucleoli veniva espressa originariamente in micron; l'applicazione successiva è stata però attuata solo sui parametri precedentemente descritti.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. morfologia nucleare
2. morfometria nucleare
3. pattern architetturale



## 5.3.2. Descrizioni delle evidenze disponibili

La letteratura non ha riferimento riguardo a utilizzo di parametri architetturali o di morfologia cellulare.

La morfometria ha valore ancillare esclusivamente a livello di ricerca per dirimere tra valori nucleari simili, ma non trova applicazione nella pratica clinica.

Il valore prognostico del grading secondo Fuhrman è documentato in molti lavori, peraltro quasi sempre in casistiche rappresentate da multipli istotipi e valutate in maniera retrospettiva. [2-5] In tali studi il grading appare sempre fattore prognostico indipendente ad analisi multivariata.

Data l'applicazione esclusivamente su parametri morfologici del sistema, uno dei problemi maggiori è la riproducibilità tra gli operatori, soprattutto tra patologi generalisti e patologi esperti in uropatologia. Il lavoro di Ficarra [6] dimostra un grado di concordanza moderato ( $K=0.44$ ). Il lavoro di Lang [7] valuta la concordanza tra patologi sia nell'applicazione del Fuhrman originale, sia nell'applicazione di un sistema semplificato in tre gradi (nel quale i gradi 1 e 2 originali vengono fusi), sia di un sistema in due gradi (fusione dei gradi 1-2 e 3-4). Si viene a dimostrare il mantenimento del valore prognostico anche dopo compattazione dei gradi e un miglioramento della concordanza tra osservatori col sistema semplificato a 2 valori. Al contrario il lavoro di Rioux-Leclercq [8] afferma su una casistica elevata e multicentrica che i sistemi di Fuhrman originale e modificato hanno eguali capacità.

Livelli di evidenza molto bassi esistono sull'applicazione di un grading basato esclusivamente sul grado nucleolare [9]. Il lavoro di Sika-Paotonu [10] ha proposto tale sistema come sostitutivo a Fuhrman nei carcinomi papillari; risultati antitetici sono stati ottenuti da Klatter [11] sempre peraltro su uno studio retrospettivo. Il lavoro multicentrico con revisione centralizzata di Hermann [12] rileva come fattore prognostico nei carcinoma papillari il grading originale di Fuhrman.

Uno studio retrospettivo, ma multicentrico e su larga serie di carcinomi cromofobi [13], afferma la non applicabilità di un sistema di gradazione a tale istotipo, in relazione alle caratteristiche morfologiche intrinseche allo stesso (es. variabilità nucleare e nucleolare).

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	0	20	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

#### Si suggerisce di:

- utilizzare del sistema di grading secondo Fuhrman nei carcinomi a cellule chiare e carcinomi papillari, indipendentemente dalla compattazione in 2 o 3 livelli.
- non utilizzare la gradazione nei carcinomi cromofobi.

### 5.3.3. Bibliografia

1. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C "Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma." *Am J Surg Pathol* 1982;6:655
2. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV "Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival; a retrospective nation-wide study of 629 patients." *Eur Urol* 2005;48:593-600
3. Serrano MF, Katz M, Yan Y, Fibel AS, Humphrey PA "Percentage of high-grade carcinoma as a prognostic indicator in patients with renal cell carcinoma." *Cancer* 2008;113:477-83
4. Minardi D, Lucarini G, Mazzucchelli R, Milanese G, Natali D, Galosi AB, Montironi R, Biagini G, Muzzonigro G "Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens." *J Urol* 2005;174:1208-12
5. Zubac DP, Bostad L, Gestblom C, Kihl B, Seidal T, Wentzel-Larsen T, Bakke AM "Renal cell carcinoma: a clinicopathological follow-up study after radical nephrectomy." *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:191-7
6. 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;103:68-75
7. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D "Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up." *Cancer* 2005;103:625-9
8. 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;109:868-74
9. Ito K, Yoshii H, Asakuma J, Sato A, Hotiguchi A, Sumitomo M, Hayakawa M, Asano T "Clinical impact of the presence of the worst nucleolar grade in renal cell carcinoma specimens." *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:588-94
10. 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;30:1091-6
11. Klatte T, Anterasian C, Said JW, de Martino M, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, Pantuck AJ "Fuhrman grade provides higher prognostic accuracy than nucleolar grade for papillary renal cell carcinoma." *J Urol* 2010;183:2143-7
12. Herrmann E, Trojan L, Becker F, Wulfig C et al. "Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review." *J Urol* 2010;183:460-6
13. Delahunt B, Sika-Pataonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, Jordan TW "Fuhrman grade is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma." *Am J Surg Pathol* 2007;31:957-60



## 5.4. Marcatori prognostici

### 5.4.1. Analisi del contesto attuale

I parametri clinici e patologici classici (grado, stadio, invasione vascolare) sono attualmente gli unici validati nella prognosi dei pazienti con neoplasia renale.

Numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni allo scopo di individuare marcatori biologici utili alla previsione dell'evoluzione del singolo paziente, peraltro con risultati ancora incerti.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza libera da progressione, cancro specifica

### 5.4.2. Descrizioni delle evidenze disponibili

L'anidrasi carbonica IX (CA9) è una proteina enzimatica di membrana la cui normale funzione è di regolare il pH intracellulare ed extracellulare e la cui espressione è indotta da condizioni ipossiche; influenza inoltre la regolazione della proliferazione cellulare, l'oncogenesi e la progressione tumorale. Vari studi sono stati condotti a diversi livelli: studio dell'espressione del gene dell'anidrasi carbonica IX nelle cellule ematiche periferiche [1] con limitato valore in analisi univariata e non dimostrato valore indipendente in multivariata; studio su tessuto in immunohistochimica [2] con analogo significato in univariata ma non fattore indipendente in multivariata; studio su siero [3] in pazienti con malattia localizzata o metastatica con solo validazione univariata; valutazione in immunohistochimica in associazione a VEGF [4] con significato in multivariata analogo a stadio e grado; valutazione di CA9 solubile [5] in vari istotipi con dimostrazione di correlazione con stadio ma non con sopravvivenza, i fattori prognostici indipendenti sono TNM e grado nucleare. Studiata anche in associazione con COX2 come parametro di risposta all'uso





di citochine [29]. In conclusione numerose segnalazioni di validità in univariata, ma mai dimostrato valore indipendente ad analisi multivariate.

La valutazione di IMP3, una proteina legante mRNA dell' insulin-like growth factor-II, [6] è stata individuata come marker prognostico indipendente in relazione alla potenzialità di sviluppo metastatico e conseguente morte per neoplasia; lo studio presenta inoltre una validazione esterna [7] con analisi multivariata. Al momento peraltro l'esperienza risulta mono-pauci istituzionale con quindi significato ancora incerto.

Ki67, proteina legata al ciclo cellulare e direttamente correlata all'indice di proliferazione, è stata proposta con marker associata ad altri fattori già conosciuti come la necrosi tumorale coagulativa [8] considerandoli non dissociabili e surrogabili l'un l'altro, oppure in associazione a fattori come Mcm2 e Geminin (molecole che intervengono già nelle fasi precoci di proliferazione ed individuano quindi anche le cellule che stanno per proliferare) [9] dove si rileva la difficoltà alla valutazione semiquantitativa di questo marker a causa della quota proliferativa in genere molto bassa. Le evidenze sono sempre di tipo univariato; il reale valore indipendente è dubbio.

Haferkamp ha individuato nella colorazione nucleare per Livina [10], un inibitore dell'apoptosi per blocco della Caspasi, un marcatore indipendente in multivariata attuando una valutazione semiquantitativa. Valutazione retrospettiva con tissue microarrays; l'evidenza sembra contrastare rispetto a lavori precedenti con valutazione presenza/assenza che non confermano gli stessi risultati.

DcR3 (decoy receptor 3) è una proteina solubile che lega ed inattiva il ligando CD95L inibendo l'apoptosi. Il lavoro [11] presenta evidenze in analisi multivariata ma su studio retrospettivo in tissue microarrays. Assenza di ulteriori validazioni esterne.

La tenascina-C è una proteina di matrice extracellulare che gioca un importante ruolo in proliferazione cellulare, migrazione ed invasione tumorale in vari tipi di neoplasie. Nel lavoro di Ohno [12] si associa a stadio e grado, ma risulta in analisi multivariata significativo predittore di metastasi. Presenza solo di studi retrospettivi senza validazione esterna.

Un lavoro [13] propone la correlazione con elevata capacità di metastatizzazione nei pazienti con elevati livelli circolanti di metalloproteinasi-7, una proteina contenente zinco della famiglia delle metalloproteinasi ben conosciute come degradanti la matrice extracellulare. Il lavoro presenta evidenze di tipo multivariato ma solo su casistica retrospettiva; assenza di validazione esterna.

La proteina CD24 è una piccola proteina glicosilata di membrana che gioca un ruolo nell'adesione cellulare ed è pertanto interessata nei processi di metastatizzazione. Lee [14] porta un'evidenza in analisi multivariata, peraltro in valutazione immunostochimica semiquantitativa su casistica retrospettiva in tissue microarray; nessuna associazione per sopravvivenza cancro-correlata.

HIF-1 alfa (fattore-1 alfa indotto dall'ipossia) gioca un ruolo nell'adattamento tumorale alle condizioni ipossiche agendo da fattore di trascrizione per diverse proteine importanti con il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e l'anidrasi carbonica IX. I risultati del lavoro di Klatt [15], pur portando un'evidenza in analisi multivariata per HIF-1 alfa e CAIX, tuttavia si basano su casistica retrospettiva e validata solo in popolazione metastatica, senza ulteriori validazioni esterne.

CD44 è un gruppo di molecole transmembrana con diverse isoforme implicato in diversi ruoli di crescita tumorale e metastatizzazione. Un lavoro di correlazione tra espressione di CD44 in neoplasie del rene primitive e metastatiche porta evidenza di tipo multivariato ma su casistica retrospettiva e senza validazione esterna [16]

L'evidenza di proteina C reattiva è ben dimostrata nello studio di Karakiewicz [17] con analisi multivariata e validata più volte in numerosi studi, tanto da essere inserita in algoritmi prognostici.

La valutazione su tessuto di molecole del gruppo delle metalloproteinasi, enzimi degradanti la matrice extracellulare, viene effettuata da Kawata [18] con studio immunostochimico di metalloproteinasi-9 e inibitore tissutale della metalloproteinasi-2 (TIMP-2) con evidenza di tipo multivariato, ma su casistica di tipo retrospettivo ed assenza di validazione esterna.

Studio simile condotto da Miyata [19] sulla espressione della metalloproteinasi 10 (MMP-10), sempre su casistica retrospettiva e peraltro con evidenza esclusivamente in univariata.

La perdita di espressione del recettore per il transforming growth factor beta type II (TbRII) sembra essere implicata nella carcinogenesi renale. Una bassa evidenza di associazione di bassi livelli di TbRII con fenotipo tumorale meno aggressivo e migliore sopravvivenza deriva dal lavoro di Parker [20] con analisi multivariata, ma su materiale d'archivio e senza validazione esterna.



L'espressione degli inibitori dell'apoptosi cIAP1 e cIAP2 è stata analizzata mediante RT-PCR [21] con bassa evidenza in analisi multivariata di correlazione tra "downregulation" e fenotipo tumorale. Aggressivo. Studio retrospettivo ed assenza di validazione esterna.

Valutata l'espressione di chemochine quali CXCL16, ADAM10 e CXCL6, coinvolte nell'immunità anti-tumorale e nell'angiogenesi [22], con evidenza di tipo multivariato molto bassa (inferiore a T). Studio retrospettivo, non validato esternamente. Analoghi risultati sulla chemochina CXCR3 [25].

La miosina VI gioca un ruolo importante negli spostamenti endocellulari e si correla alla espressione di molecole di adesione come E-Caderina e beta-catenina. Il lavoro di Ronkainen [24] dimostra l'associazione tra le molecole ed il grado tumorale. Suggestivo un ruolo di marker di prognosi peggiore per miosina VI dopo analisi multivariata; studio retrospettivo senza validazione esterna.

Valutati i livelli di chinasi pre-operatorie circolanti, in particolare la piruvato-kinasi tumorale M2 e la timidino-kinasi 1 [24] con evidenza di livelli più elevati nei RCC rispetto al sano ma non rispetto a tumori benigni. In analisi multivariata indicati come fattori predittivi indipendenti di risposta; non sembra peraltro valore maggiore indipendente rispetto allo stadio. Assenza di validazione esterna.

Oltre a tutti i marcatori precedentemente considerati, studiati per lo più singolarmente, sono in fase di elaborazione associazioni di più marcatori biologici tra loro o con parametri classici portando alla costruzione di pannelli a significato prognostico. Esempi sono il lavoro di Klatte [26] dove l'insieme di un pannello di proteine quali CAIX, CAXII, CXCR3, gelsolin, Ki67, vicentina, EpCAM, p21, p27, p53, pS6, PTEN, HIF1alfa, pAkt, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, si associa a parametri clinici e patologici allo scopo di costruire un nomogramma. Oppure il lavoro di Shvarts [27] nel quale a parametri classici come diametro, stadio, grado e performance status vengono associati Ki67, EpCAM e p53. Filosofia analoga quella seguita nel lavoro di Parker [28] dove molecole come B7-H1, survivina e Ki67 vengono inserite in un sistema a punteggio (BioScore) definito capace di predire statisticamente la probabilità di decesso cancro-correlato. Peraltro tra i vari lavori ancora non esiste un pannello unico e pertanto necessitano di ulteriore validazione.

Sono stati proposti studi pilota sulla identificazione di marcatori biologici sulle urine come la ricerca di aquaporin-1 (AQP1) e adipophilin (ADPF) [30] oppure la determinazione pre-operatoria di catepsina D [31] con il vantaggio di tecnica non invasiva, relativamente semplice, ma ancora da validare su grossi numeri.

Una nuova frontiera invece l'utilizzo di tecnologie estremamente sofisticate come la determinazione di miRNA con TAqMan real-time PCR [32] o la determinazione di peptidi serici con tecniche di proteomica quali ClinProt technique [33]. Per questi tipi di indagine i livelli di evidenza sono ancora molto bassi e senza validazione esterna.

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze per IMP3 e PCR</i>		MODERATA		
<i>qualità globale delle evidenze per altri marcatori</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio per PCR</i>		FAVOREVOLE		
<i>bilancio beneficio/rischio per altri marcatori</i>		INCERTO		
<b>Votazione per PCR</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di determinare la PCR nei pazienti con massa renale ai fini prognostici</b>				
<b>Votazione per gli altri marcatori</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non usare altri marcatori prognostici molecolari</b>				

### 5.4.3. Bibliografia

1. Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M, Buttyan R, Benson MC, Olsson CA, Sawczuk IS, McKiernan JM "Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors." *Urology* 2006;67:942-5
2. Leibovich BC, 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;20:4757-64
3. Li G, Feng G, Gentil-Perrett A, Genin C, Tostain J "Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer" *J Urol* 2008;180:510-3
4. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Kamei S, Deguchi T, Hiroe Y "Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma." *Oncol Rep* 2008;20:525-30
5. Papworh K, Sandlund J, Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T "Soluble carbonic anhydrase IX is not an independent prognostic factor in human renal cell carcinoma." *Anticancer Res* 2010;30:2953-7
6. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, Rock KL, Liu Q, Hsieh CC, Li C, Chen W, Duan HO, McDouglas S, Wu CL "Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study." *Lancet Oncol* 2006;7:556-64
7. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, Parker AS, Leibovich BC, Jiang Z, Kwon ED "External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma." *Cancer* 2008;112:1471-9
8. Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Kwon ED "Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other" *Cancer* 2007;110:783-790
9. Dudderidge TJ, Stoerber K, Loddo M, Atkinson G, Fanshawe T, Griffiths DF, Williams GH "Mcm2, Geminin, and KI67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma." *Clin Cancer Res* 2005;11:2510-7
10. Haferkamp A, Bedke J, Vetter C, Pritsch M, Wagener N, Buse S, Crnkovic-Mertens I, Hoppe-Seyler K, Macher-Goeppinger S, Hoppe-Seyler F, Autschbach F, Hohenfellner M "High nuclear Livin expression is a favourable prognostic indicator in renal cell carcinoma." *BJU Int* 2008;102:1700-6
11. Macher-Goeppinger S, Aulmann S, Wagener N, Funke B, Tagscherer KE, Haferkamp A, Hohenfellner M, Kim S, Autschbach F, Schirmacher P, Roth W "Decoy receptor 3 is a prognostic factor in renal cell cancer." *Neoplasia* 2008;10:1049-56
12. Ohno Y, Izumi M, Yoshioka K, Ohori M, Yonou H, Tachibana M "Prognostic significance of tenascin-C expression in clear cell renal cell carcinoma." *Oncol Rep* 2008;20:511-6
13. Ramankulov A, Lein M, Johannsen M, Schrader M, Miller K, Jung K "Plasma matrix metalloproteinase-7 as a metastatic marker and survival predictor in patients with renal cell carcinomas." *Cancer Sci* 2008;99:1188-94
14. Lee HJ, Kim DI, Kwak C, Ku JH, Moon KC "Expression of CD24 in clear cell renal cell carcinoma and its prognostic significance." *Urology* 2008;72:603-7
15. Klatt T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, Yu H, Kabbinarav FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS "Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma." *Clin Cancer Res* 2007;13:7388-93
16. Lim SD, Young AN, Paner GP, Amin MB "Prognostic role of CD44 cell adhesion molecule expression in primary and metastatic renal cell carcinoma: a clinicopathological study of 125 cases." *Virchows Arch* 2008;452:49-55
17. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, Tostain J, Patard JJ "C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients." *Cancer* 2007;110:1241-7

18. Kawata N, Nagane Y, Hirakata H, Ichinose T, Okada Y, Yamaguchi K, Takahashi S "Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma." *Urology* 2007;69:1049-53
19. Miyata Y, Iwata T, Maruta S, Kanda S, Nishikido M, Koga S, Kanetake H "Expression of matrix metalloproteinase-10 in renal cell carcinoma and its prognostic role." *Eur Urol* 2007;52:791-7
20. Parker AS, Lohse CM, Wu K, Kreinest P, Copland JA, Hilton T, Wehle M, Cheville JC, Blute M "Lower expression levels of the transforming growth factor beta receptor type II protein are associated with a less aggressive tumor phenotype and improved survival among patients with clear cell renal cell carcinoma." *Hum Pathol* 2007;38:453-61
21. Kempkensteffen C, Hinz S, Christoph F, Kollermann J, Krause H, Schrader M, Schostak M, Miller K, Weikert S "Expression parameters of the inhibitors of apoptosis cIAP1 and cIAP2 in renal cell carcinomas and their prognostic relevance." *Int J Cancer* 2007;120:1081-6
22. Gutwein P, Schramme A, Sinke N, Abdel-Bakky MS, Voss B, Obermuller N, Doberstein K, Koziolk M, Fritsche F, Johannsen M, Jung K, Schaidler H, Altevogt P, Ludwig A, Pfeilschifter J, Kristiansen G "Tumoural CXCL16 expression is a novel prognostic marker of longer survival times in renal cell cancer patients." *Eur J Cancer* 2009;45:478-89
23. Ronkainen H, Kauppila S, Hirvikoski P, Vaarala MH "Evaluation of myosin VI, E-cadherin and beta-catenin immunostaining in renal cell carcinoma." *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:2
24. Nisman B, Yutkin V, Nechushtan H, Gofrit ON, Peretz T, Gronowitz S, Pode D "Circulating tumor M2 pyruvate kinase and thymidine kinase 1 are potential predictors for disease recurrence in renal cell carcinoma after nephrectomy." *Urology* 2010;76:513
25. Klatter T, Seligson DB, Leppert JT, Riggs SB, Yu H, Zomorodian N, Kabbinavar FF, Strieter RM, Beldegrun AS, Pantuck AJ "The chemokine receptor CXCR3 is an independent prognostic factor in patients with localized clear cell renal cell carcinoma." *J Urol* 2008;179:61-6
26. Klatter T, Seligson DB, LaRochelle J, Shuch B, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Beldegrun AS "Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:894-900
27. Shvarts O, Seligson D, Lam J, Shi T, Horvath S, Figlin R, Beldegrun A, Pantuck AJ "p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma." *J Urol* 2005;173:725-8
28. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE, Blute ML, Kwon ED "Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma." *Cancer* 2009;115:2092-103
29. Kim HS, Kim WS, Park SH, Jung CW, Choi HY, Lee HM, Jeon SS, Ha H, Hwang IG, Lee S, Lim HY "Molecular biomarkers for advanced renal cell carcinoma: implications for prognosis and therapy." *Urol Oncol* 2010;28:157-63
30. Morrissey JJ, London AN, Luo J, Kharasch ED "Urinary biomarkers for the early diagnosis of kidney cancer." *Mayo Clin Proc* 2010;85:413-21
31. Vasudev NS, Sim S, Caims DA, Ferguson RE, Craven RA, Stanley A, Cartledge J, Thompson D, Selby PJ, Banks RE "Pre-operative urinary cathepsin D is associated with survival in patients with renal cell carcinoma." *Br J Cancer* 2009;101:1175-82
32. Slaby O, Jancovicova J, Lakomy R, Svoboda M, Poprach A, Fabian P, Kren L, Michalek J, Vyzula R "Expression of miRNA-106b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy." *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:90
33. Chinello C, Gianazza E, Zoppis I, Mainini V, Galbusera C, Picozzi S, Rocco F, Galasso G, Bosari S, Ferrero S, Perego R, Raimondo F, Bianchi C, Pitto M, Signorini S, Brambilla P, Mocarelli P, Galli Kienle M, Magni F "Serim Biomarkers of renal cell carcinoma assessed using a protein profiling approach base on ClinProt technique." *Urology* 2010;75:842-7



## 5.5. Valore dell'esame estemporaneo sui margini di resezione in corso di nefrectomia parziale

### 5.5.1. Analisi del contesto attuale

Il significato dell'esame estemporaneo sui margini di resezione in corso di nefrectomia parziale (NSS) è ancora incerto.

I problemi infatti sono molti e non risolti; gli studi sono per la maggior parte di tipo retrospettivo o, se prospettici, con scarsa numerosità.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Accuratezza diagnostica; impatto clinico

### 5.5.2. Descrizioni delle evidenze disponibili

L'accuratezza della valutazione anatomopatologica dei margini di resezione: più lavori indicano la possibilità di positività di margini di resezione e assenza di neoplasia sul pezzo definitivo [1-9] e analogamente la negatività del margine di resezione alla sezione criostatata e successiva presenza di cellule neoplastiche sulla sezione paraffinata dello stesso campione [1-4]; inoltre è descritta la possibilità di recidiva con sezione criostatata negativa confermata al definitivo [1-5]. Tale discrepanza è ben conosciuta e legata alle chiare difficoltà interpretative di una sezione criostatata in relazione sia alle modalità di preparazione (difficoltà oggettiva) sia alle specifiche conoscenze di patologi non dedicati (difficoltà soggettive) [4]. Alcuni autori [9] definiscono l'accuratezza della valutazione patologica dei margini di resezione scarsa, proprio per la maggior parte dei campioni positivi non riconfermati alla valutazione patologica del pezzo.

Alcuni autori pongono l'accento sulla metodica da applicare nell'esecuzione dell'esame estemporaneo: se cioè procedere a sezione di margini ottenuti dal letto operatorio inviati a parte dal chirurgo (come nella maggior parte dei casi avviene) o procedere a valutazione macroscopica del pezzo da parte di chirurgo e/o patologo e quindi procedere a sezione criostatata su area giudicata sospetta da chirurgo e/o patologo. Hagemann et al [8] giudicano questo sistema combinato come il migliore (sensibilità e specificità 100%), ponendo peraltro essi stessi vari limiti quali lavoro retrospettivo, vari fattori confondenti legati alla scelta del metodo da parte del chirurgo, possibile espressione di



idiosincrasie del posto; inoltre non vengono fornite indicazioni sull'evoluzione dei pazienti in relazione alla positività o negatività dei margini. Timsit et al [6], con metodica simile, rilevano il valore reale delle valutazioni macroscopiche del chirurgo, con assenza di discrepanza significativa tra la valutazione chirurgica e quella patologica; inoltre non hanno evidenziato cambiamenti strategici intraoperatori in relazione all'esame estemporaneo; rilevano ancora che in caso di dubbio, l'area su cui eseguire la sezione criostatata andrebbe identificata dal chirurgo.

Proprio la valutazione macroscopica del pezzo da parte dell'urologo è evidenziata come valida di per se in altri studi [7] e uno [3], dopo iniziale serie di estemporanei negativi, ha basato le proprie conclusioni esclusivamente sulla macroscopica chirurgica.

Sembra emergere da più studi [7-9] un reale dubbio sull'utilità dell'esame estemporaneo in quanto non si rileva una differenza significativa di libertà da malattia e progressione metastatica tra pazienti con margini di resezione chirurgici positivi e negativi. Yossepowitch et al [7] affermano di non essere attendisti nei pazienti con margine macroscopicamente positivo (come valutato dal chirurgo sul letto operatorio) procedendo a riresezione, se possibile, o nefrectomia radicale; ma altrettanto chiaramente affermano di fornire l'evidenza che margini microscopicamente positivi possano essere trattati in maniera attendista senza compromissione dell'esito a lungo termine. Anche Raz et al [9] confermano che "pazienti con margini positivi trattati in maniera attendistica raramente sviluppano recidiva locale". Pertanto l'esame estemporaneo non dovrebbe giocare un ruolo intraoperatorio perché potrebbe portare a sovradiagnosticare margini positivi e ad azioni chirurgiche non necessarie.

In casi in cui il chirurgo sia convinto della negatività della resezione, non dovrebbe intraprendere altre azioni ed il paziente dovrebbe essere seguito meticolosamente clinicamente."

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire l'esame estemporaneo sui margini di resezione in corso di nefrectomia parziale</b>				



### 5.5.3. Bibliografia

1. Duvdevani M, Laufer M, Kastin A, Mor Y, Nadu A, Hanani J, Nativ O, Ramon J "Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study or 301 cases" *J Urol* 2005;173:385-387
2. Eroglu M, Unsal A, Bakirtas U, Tekdogan U, Ataoglu O, Balbay D "Routine frozen-section biopsy from the surgical bed should be performed during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma" *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:222-225
3. 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
4. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P "Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours" *BJU International* 2006;99:286-289
5. Berdjis N, Hakerberg OW, Zastrow S, Oehlschlager S, Novotny V, Wirth MP "Impact of resection margin status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma" *BJU International* 2006;97:1208-1210
6. Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N, Fontaine E, Chretien Y, Dufour B, Mejean A "Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis" *Urology* 2006;67:923-926
7. Yossepowitch O, Houston Thompson R, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, Herr HW, Blute ML, Russo P "Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes" *J Urol* 2008;179:2158-2163
8. Hagemann IS, Lewis JS "A retrospective comparison of 2 methods of intraoperative margin evaluation during partial nephrectomy" *J Urol* 2009;181:500-505
9. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, Zisman A "Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery." *Urology* 2010;75:277-281







# 6.

## Diagnosi e stadiazione





## 6. Diagnosi e Stadiazione

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
6.1.- Diagnosi clinica di massa renale	Come e quali sintomi valutare?	Pazienti con massa renale	nessuno
6.2.-Identificazione/caratterizzazione con tecniche di imaging di massa renale	Valore ecotomografia/TC/RM per distinguere masse renali benigne/maligne	Pazienti con massa renale	Altra metodica rispetto a quella considerata
6.3.- Stadiazione	Valore ETG con MdC/TC/RM/PET per la stadiazione delle masse renali	Pazienti con massa renale	Altra metodica rispetto a quella considerata
6.4.- Valutazione della risposta alla terapia sistemica	Valore TC/RM/PET per ristadiare/valutare la risposta in pazienti trattati con malattia sistemica	Pazienti con carcinoma renale trattato con terapia sistemica	Altra metodica rispetto a quella considerata





# 6.1.

## Diagnostica clinica

### Come e quali segni-sintomi valutare per la diagnosi?

#### 6.1.1.

### Analisi del contesto attuale

I sintomi e i segni con cui si manifesta il tumore renale sono tardivi, tuttavia oggi l'ampia diffusione di indagini diagnostiche radiologiche ha anticipato la diagnosi di questi tumori, per cui oltre il 50-60% viene scoperto incidentalmente

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Accuratezza diagnostica e significato prognostico dei sintomi e segni riguardo al tumore renale

#### 6.1.2.

### Valutazione delle evidenze disponibili

#### 6.1.2.1. Presentazione clinica

I sintomi e i segni con cui si manifesta il carcinoma renale sono tardivi, espressione di malattia avanzata o di metastasi a distanza e ciò a causa del tessuto adiposo, dentro la fascia di Gerota e nel retroperitoneo, che conferisce protezione ai visceri e alle strutture somatiche circostanti il rene, rendendo tardivo il loro interessamento e quindi la comparsa di sintomi quale il dolore e/o una massa palpabile.

Attualmente la classica triade sintomatologica, dolore al fianco, ematuria macroscopica e massa addominale si riscontra solo in una piccola percentuale di pazienti (6-10%) ed in genere indica una malattia già avanzata; il 20% inoltre si presenta con sintomi legati a malattia metastatica, tipo dolore osseo, tosse persistente, calo ponderale, febbricola, anemia, comparsa improvvisa di varicocele . [1-3,5] {Tab 6.-1}

L' ematuria macroscopica isolata è spesso il motivo del presentarsi del paziente al medico, al contrario della microematuria che, per la sua scarsa specificità, ha anche una minore utilità diagnostica, associandosi spesso a malattie urologiche benigne[4]

Il dolore al fianco più frequentemente è di tipo cronico-gravativo, ma può essere anche a tipo colica, da ostruzione al deflusso di urina da parte di coaguli ematici.

Tuttavia oggi oltre il 50% dei tumori renali viene scoperto incidentalmente, quando ancora è clinicamente silente, attraverso un esame ecografico, una TC o una RMN eseguiti per altri motivi e oltre il 30% può presentarsi con sintomi "non urologici", legati alla produzione di vari fattori, che causano così una sindrome paraneoplastica {Tab 6.-2} [1,2]

#### 6.1.2.2. Esame obiettivo

L'esame obiettivo nella diagnostica del tumore renale ha un ruolo limitato, ma importante, nel



Tabella 6.-1		
Sintomatologia locale	Sintomatologia sistemica	
Ematuria Dolore Massa palpabile	Astenia, dimagrimento, cachessia Dolore osseo Cefalea Varicocele Edemi declivi Tumefazione cervicale Ipertensione Anemia	Eritrocitosi Ipercalcemia Iperreninemia Eosinofilia Irsutismo Febbricola Sudorazioni notturne Tosse cronica

rilevare i segni di malattia avanzata tipo massa addominale palpabile, linfadenopatia cervicale, varicocele non riducibile, o edema bilaterale degli arti inferiori da coinvolgimento del circolo venoso

### 6.1.2.3. Significato prognostico

Negli ultimi decenni il largo uso di indagini radiologiche ha permesso di diagnosticare tumori renali di basso stadio e biologicamente meno aggressivi; questi tumori asintomatici, scoperti incidentalmente (oltre il 50-60% dei casi), sono in genere di dimensioni, stadio e grado minori (74% organo confinati) e si dimostrano avere prognosi migliore rispetto ai sintomatici (probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 90% incidentali vs 27% sintomatici) [7]

Gli studi clinici effettuati per valutare una correlazione statisticamente significativa tra modalità di presentazione del tumore renale e significato prognostico sono scarsi, di bassa qualità e su di essi non esiste consenso unanime.

In questi lavori, considerato che stadio e grading tumorale, attualmente i migliori indicatori anatomici correlati alla sopravvivenza, non sempre sono in grado di prevedere la variabilità dei risultati della malattia, si è cercato di dimostrare l'accuratezza prognostica anche di variabili di tipo clinico addizionali, suggerendo di inserire modalità di presentazione e performance status (P.S./ECOG) negli algoritmi matematici decisionali, sempre con lo scopo di ricavare una previsione sulla sopravvivenza del carcinoma renale [6]

In relazione alle modalità di esordio del tumore, i pazienti possono essere classificati in tre gruppi: totalmente asintomatici o con sintomi non correlati al tumore (S1a-b - incidentali), con sintomi locali correlati alla neoplasia (S2- dolore lombare, ematuria o massa palpabile) e pazienti anche con alterato P.S. (anoressia, astenia, perdita di peso) e/o sintomi correlati alle metastasi- S3.

S1, S2 e S3 differiscono significativamente per tutte le variabili tumorali analizzate tranne che per età,

Tab. 6.-2 Sindromi paraneoplastiche - paraendocrine e sierologiche associate al carcinoma renale	
Sindromi	Fattori sierologici
Ipercalcemia	Prostaglandine
Epatopatia non metastatica	Fosfatasi alcalina
Ipertensione	Fattori della coagulazione
Policitemia	Ferritina
Febbre	Gamma enolasi
Galattorrea	Alfafetoproteina
Sindrome di Cushing	Fattore di crescita fibroblastico
Ginecomastia	
Anomalie glucidiche	
Neuromiopia	
Amiloidosi	
Vasculiti	

sesto e tipo istologico; infatti quando si confrontano con

- Dimensioni
- Stadio/grado
- Metastasi linfatiche, surrenaliche, della v. renale e a distanza

si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra loro, per cui i tumori renali del gruppo S1 presentano minori dimensioni, minore stadio e grado e minor numero di metastasi linfatiche, surrenaliche e della v. renale e a distanza rispetto agli S3; il gruppo S2 manifesta un comportamento intermedio [6]

Sempre la modalità di presentazione clinica del tumore renale, in una analisi univariata, insieme a sesso, dimensioni del tumore, stadio e tipo istologico risulta essere indicatore significativo ( $p < 0.0001$ ) per intervallo libero di malattia (recidiva del 26.2% incidentali versus 73.7% sintomatici); in una analisi multivariata (per intervallo libero di malattia) indicatori significativi e indipendenti risultano tipo di presentazione ( $p=0.0095$ ) dimensioni del tumore ( $p<0.0001$ ) e tipo istologico ( $p<0.0003$ ).

In aggiunta, nell'analisi multivariata per sopravvivenza malattia specifica, aggiustata per età - sesso - dimensioni tumore - tipo istologico, stadio e presentazione, indicatori indipendenti, predittori di sopravvivenza, risultano dimensioni tumore ( $P<0.0001$ ), stadio ( $P=.0003$ ), tipo istologico ( $P=.0013$ ) e modalità di presentazione ( $P=.0133$ ) - (morte cancro correlata del 25% incidentali versus 75% sintomatici) [7]

In conclusione, l'ipotesi che la presentazione incidentale si accompagni ad una prognosi migliore per la sopravvivenza libera e malattia specifica e che possa quindi essere considerata un marker prognostico indipendente rispetto a grado e stadio della malattia può essere presa in considerazione, ma necessita di essere validata con ulteriori, ampi, studi clinici multicentrici.

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>	ALTA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	FAVOREVOLE

**La commissione ritiene che il quesito debba essere presentato solo in forma di testo senza effettuare alcuna raccomandazione**

## 6.1.2. Bibliografia

1. Sher H.I., Motzer R.J.: Bladder and Renal Cell Carcinoma; in Harrison's Principles of International Medicine 16<sup>a</sup> Ed. (Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. Eds), McGraw-Hill, New York, 2005, pagg 539-543.
2. Marston Linehan W., Bates S.E., Yang J.C.: Cancer of the Kidney; in Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7<sup>a</sup> Ed (De Vita VT, Hellman S. Rosembreg S.A. Eds) LW&W, Philadelphia, 2005, pagg 1144,1145.
3. Borje Ljungberg, Nigel C. Cowan, Damian C. Hanbury, Milan Hora, Markus A. Kuczyk, Axel S. Merseburger, Jean-Jacques Patard, Peter F.A. Mulders, Ioanel C. Sinescu. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. Eur Urol 58 (2010): 398-406
4. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. BJU Int. 2006 Feb;97(2):301-5
5. Suffrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol 1989;7(3):158-171.
6. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003;44(2):226-232.
7. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7(4):135-140.

## 6.2.

# Diagnostica radiologica

### 6.2.1.

## Valore dell'Eco-Tomo-Grafia nel distinguere la benignità/malignità delle masse renali

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Valore discriminante

#### 6.2.1.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

Le masse renali che vengono identificate incidentalmente sono spesso asintomatiche.

- Lesioni cistiche con setti calcificazioni e margini irregolari viste all' ETG necessitano di approfondimento diagnostico mediante TC prima e dopo somministrazione di MdC\* (per una diagnosi corretta seguire la classificazione di Bosniak) [1,2]

- La presenza di angiomiolipomi contenenti calcificazioni, con margini irregolari che invadono il grasso perirenale, la presenza di foci necrotici con minime quantità di grasso, la presenza di linfonodi o invasione venosa, sono sospetti per RCC e pertanto necessitano di approfondimento diagnostico [3]

- Lesioni nodulari solide con caratteristiche radiologiche benigne con diametro inferiore e/o uguale a 3 cm vanno seguite in follow up da 3-6 mesi. Nel caso di non accrescimento o di assenza di segni di aggressività possono rimanere monitorate nel tempo mediante imaging ETG (una volta ogni 12mesi) oppure andare a chirurgia (scelta del chirurgo) e quindi procedere con le successive indagini per la stadiazione come la TC [4-6].

\* MdC = mezzo di contrasto

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO (*)		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>2</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**Si suggerisce di non limitarsi all'ETG per distinguere masse benigne/maligne del rene**

(\*) Beneficio probabilmente limitato a lesioni < 3 cm con caratteristiche "tipiche" versus esiguità della letteratura e incertezza sull'accuratezza diagnostica

### 6.2.1.2. Bibliografia

1. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158: 1±10 7
2. Siegel L, McFarland EG, Brink JA, Fisher AJ, Humphrey P, Heiken JP. CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 813±8
3. Helenon O, Merran S, Paraf F et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997; 17: 129±44
4. Wolf JS Jr. Evaluation and management of solid and cystic renal masses. *J Urol* 1998; 159: 1120±33
5. Bosniak MA. Observation of small incidentally detected renal masses. *Semin Urol Oncol* 1995; 13: 267±72)
6. BJU International (2000), 86, 298±303 Issues in the diagnosis of renal cell carcinoma D. NICOL

## 6.2.2.

### Utilizzo dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS\*) per distinguere masse renali benigne/maligne

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Valore discriminante

#### 6.2.2.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

L'ecografia è l'esame di imaging diagnostico di I livello nella valutazione della patologia renale data la facile accessibilità, il basso costo e l'assenza di controindicazioni.

La maggior parte delle formazioni solide renali vengono rilevate durante un esame ultrasonografico in presenza o meno di sintomi specifici.

\* CEUS = Contrast Enhanced Ultra Sounds



Nonostante il largo impiego per lo studio della patologia renale l'ecografia è un esame scarsamente accurato nel rilevamento e nella caratterizzazione di piccoli tumori solidi renali, con valori di detection rate di 20% per lesioni con diametro < di 10 mm vs 75% della CECT (§) con m.d.c., di 70% per lesioni di 20 mm di diametro vs 95% della CECT. Per lesioni di diametro superiori a 30 mm i valori di detection rate per ecografia e CECT sono simili, rispettivamente di 95% e 99%. [1]

L'avvento dei mezzi di contrasto ultrasonografici, caratterizzati da microbolle gassose a somministrazione intravascolare, ha permesso di ottenere un'accurata valutazione della circolazione intratumorale, di gran lunga superiore alle tecniche di Power e color-Doppler, attraverso un dettagliato mapping del sistema vascolare intralesionale, ed ha reso possibile l'acquisizione di informazioni sulla dinamica di impregnazione tumorale [6,7,8].

L'utilizzo di tali m.d.c. non prevede specifiche controindicazioni e può essere preso in considerazione in caso di impossibilità alla somministrazione di m.d.c. TC o RM, come in presenza di diatesi allergica a m.d.c. o in caso di insufficienza renale.

Ad oggi pochi studi hanno valutato il ruolo del CEUS nella patologia tumorale renale, anche se la sua intrinseca sensibilità nel visualizzare la vascolarizzazione intratumorale [7,8] indirizza l'impiego di tale tecnica nel rilevamento della lesione e nella caratterizzazione di benignità o malignità della stessa piuttosto che nella sua stadiazione, a causa delle limitate capacità panoramiche della metodica e del deficit dell'operatore dipendenza.

I vari sottotipi di RCC presentano diverse caratteristiche di vascolarizzazione, ma non possiedono pattern di vascolarizzazione specifici, in particolare è stata rilevata ipervascolarizzazione in circa il 50% del sottotipo a cellule chiare (ccRCC), in circa il 15% del sottotipo papillare e solo nel 2% del sottotipo cromofobo. Le tecniche CEUS hanno dimostrato alta accuratezza nel caratterizzare l'entità della vascolarizzazione intratumorale con valori paragonabili o superiori a quella della CECT.

È stato rilevato che il CEUS, rispetto alla CECT, possiede una maggiore capacità nel rilevamento della vascolarizzazione di tumori ipovascolari e nell'identificazione di setti e nodularità all'interno di espansi cistici renali possibili segni di malignità [1,5,9,10,11]

Sono stimati valori di specificità e sensibilità del CEUS nella diagnosi di RCC con diametro inferiore a 5 cm rispettivamente del 96% e 77% [2] e valore predittivo positivo nella diagnosi di malignità rispettivamente di 100% e 83% per il CEUS e CECT. [5]

L'analisi di disomogeneità dell'impregnazione contrastografica è un altro parametro di aiuto per la caratterizzazione di malignità delle lesioni: tale caratteristica per esempio con rilevamento di componenti cistiche intratumorali è più frequente nei RCC di dimensioni maggiori e pressoché assente in tumori benigni come gli angiomiolipomi. [4]

La presenza di pseudocapsula rilevata al CEUS come rima di impregnazione peritumorale risulta tipica delle formazioni maligne, anche se a basso grado di aggressività, e maggiormente presente per dimensioni di lesione comprese tra 2 e 5 cm come diametro massimo. [3,4]

Il wash-out contrastografico precoce, l'impregnazione disomogenea e la presenza di pseudo capsula sono importanti parametri per differenziare il RCC dall'angiomiolipoma (RAML), sono stati stimati valori di sensibilità, specificità, VPP, VPN e accuratezza rispettivamente di 88%, 97%, 99%, 74% e 90%. [4]

Relativamente al parametro ipervascolarizzazione intratumorale sono stati indicati valori di sensibilità nella diagnosi di ccRCC di 95% e 89% rispettivamente per il CEUS e per la CECT e specificità rispettivamente di 45% e 73%. [5] La bassa specificità del CEUS nel differenziare il ccRCC da altre forme maligne è dovuta all'alta capacità di rilevare segnali di vascolarizzazione anche in lesioni tipicamente ipovascolari alla CECT, come il tumore papillare, rendendo quindi difficile la loro distinzione. [5]

La TC permane superiore al CEUS nella valutazione dell'infiltrazione neoplastica extracapsulare renale, nell'identificazione delle metastasi extrarenali e dell'identificazione della trombosi vascolare. I correnti software ecografici con studio contrastografico hanno una scarsa risoluzione spaziale, risulta quindi difficile valutare i segni di infiltrazione delle specifiche strutture renali ed extrarenali. Inoltre, in assenza di eliminazione urinaria il mezzo di contrasto ecografico non aggiunge informazioni in relazione alle strutture calico-piello-ureterali, importante fattore nella stadiazione tumorale.

§ CECT = Contrast Enhanced Computed Tomography



## Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO (*)		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>3</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce di non limitarsi all'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) per distinguere masse benigne/maligne del rene</b></p> <p>(*) Beneficio probabilmente limitato a cisti complesse e neoplasie ipovascolari</p>				

### 6.2.1.2. Bibliografia

- 1-Michelle L. Robbin, MDa,\* , Mark E. Lockhart, MD, MPHa,,Richard G. Barr, PhD, MD**b** Renal imaging with ultrasound contrast: current status Radiol Clin N Am 41 (2003) 963– 978
- 2-Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultrasound Med. 2008 Jun;27(6):875-85.
- 3-Jun Jiang, Yaqing Chen, Yonchang Zhou, Huizhen Zhang Clear cell renal cell carcinoma: Contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size European Journal of Radiology 73(2010) 162-167
- 4-Zou-Feng Xu,Hui-Xiong Xu,Xiao-Yan Xie, Guang-Jian Liu, Yia-Ling Zheng,Ming-De Lu Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma :differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography.J Ultrasound Med 2010; 29:709-717
- 5- Hideyuki Tamai, MD, Yoshie Takiguchi, MT, Masashi Oka, MD,Naoki Shingaki, MD, Shotaro Enomoto, MD, Tatsuya Shiraki, MD, Machi Furuta, MD, Izumi Inoue, MD, Mikitaka Iguchi, MD,Kimihiko Yanaoka, MD, Kenji Arii, MD, Yasuhito Shimizu, MD,Hiroya Nakata, MD, Toshiaki Shinka, MD, Tokio Sanke, MD,Masao Ichinose, MD Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Solid Renal Tumors J Ultrasound Med 2005; 24:1635–1640
- 6- Michael J. Leveridge, Peter J. Bostrom, George Koulouris, Antonio Finelli and Nathan Lawrentschuk Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MrI Rev. Urol. 7, 311–325 (2010); published online 18 May 2010;
- 7- DONG Xiao-qiu,SHEN Yi, XU Li-wei, XU Chun-mei, BI Wei and WANG Xiao-min Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma Chin Med J 2009;122(10):1179-1183
- 8- Neslihan Kabakci, MD, Enis Igci, MD, Mustafa Secil, MD, Kutsal Yorukoglu, MD, Ugur Mungan, MD, Ilhan Celebi, MD,Ziya Kirkali, MD Echo Contrast-Enhanced Power Doppler Ultrasonography for assessment of Angiogenesis in Renal Cell Carcinoma J Ultrasound Med 2005; 24:747–753
- 9- Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. Eur J Radiol. 2007 Feb;61(2):310-4.
- 10- Clevert DA, Minaifar N, Weckbach S, Jung EM, Stock K, Reiser M, Staehler M. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. Clin Hemorheol Microcirc. 2008;39(1-4):171-8
- 11- Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, Caruso R, Scribano E. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. Radiology. 2007 Apr;243(1):158-65.

## 6.2.3.

### Valore della Tomografia Computerizzata con mezzo di contrasto nel distinguere la benignità/malignità delle masse renali

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Valore discriminante

#### 6.2.3.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

La tomografia computerizzata (TC) rappresenta la metodica di imaging più appropriata nella diagnostica differenziale tra lesione benigna e maligna [1]. Per ottenere un' elevata accuratezza di diagnostica e caratterizzazione delle lesioni renali si dovrebbe eseguire un imaging multifasico mediante TC [2].

#### Controindicazioni generiche all'uso del Mdc [3]

- Diatesi allergica specifica
- Insufficienza renale
- Ipertiroidismo
- Controindicazioni all'uso della TC
- Gravidanza

#### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso della TC con mdc per distinguere masse renali benigne dalle maligne</b>				

#### 6.2.3.2. Bibliografia

1. Isreal GM, Bosniak MA (2003) Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 30:499-514
2. World J Urol (2004) 22: 307-315 Axel Heidenreich Æ Vincent Ravery Preoperative imaging in renal cell cancer.
3. European Journal of Radiology 60 (2006) European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on the safe use of iodinated contrast media Henrik S. Thomsen 307-313

## 6.2.4.

### Valore della Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto nel distinguere la benignità/malignità delle masse renali

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Valore discriminante

#### 6.2.4.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

La possibilità di eseguire un'angiografia con RM in dual-phase 3D con MdC paramagnetico è molto importante per la diagnostica differenziale tra lesioni benigne e maligne. Inoltre permette di valutare pre-operatoriamente se esista invasione del sistema escretorio renale, o invasione del tessuto adiposo perirenale e se il tumore si trova in prossimità dei vasi renali [1].

#### Controindicazioni all'uso del MdC paramagnetico ed alla RM in generale

- Diatesi allergica specifica
- Insufficienza renale
- Presenza di materiale ferromagnetico o dispositivi elettronici non magneto-compatibili

#### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	17	3	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>In alternativa alla TC che consente con un unico esame di eseguire diagnosi differenziale e stadiazione, si suggerisce l'uso della RM con MdC per distinguere lesioni benigne/maligne</b>				

#### 6.2.4.2. Bibliografia

1. Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Lineham WM (1997) Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. *Radiology* 205:767-771

## 6.3. Diagnostica radiologica stadiativa

### 6.3.1. Valore della stadiazione con TC total body di massa renale

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Efficienza stadiativa

#### 6.3.1.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

La stadiazione del tumore a cellule renali è molto importante in quanto condiziona il tipo di approccio chirurgico [1,2]. La TC ha un'accuratezza di tipo predittivo delle dimensioni del tumore con solo 0.5 cm di differenza rispetto alle dimensioni effettive misurate sul pezzo operatorio [3,4]. Per l'intervento chirurgico nephron sparing, è molto importante la valutazione pre-operatoria del sistema renale escretorio se invasivo o no, l'invasione del tessuto adiposo perirenale e se in tumore si trova in prossimità dei vasi renali. La possibilità di eseguire un TC multistrato [4,5] o le ricostruzioni tridimensionali (3D) volume rendered CT [6] potrebbero essere di aiuto per dare questo tipo di informazioni. Dalla letteratura emerge che la TCMS nella stadiazione locale o a distanza del tumore a cellule renali (stadio, lesioni satelliti, invasione del grasso perirenale, l'invasione della vena renale e la presenza di linfonodi metastatici) presenta un'accuratezza diagnostica del 100% per la valutazione dello stadio (T), mentre per l'infiltrazione del tessuto adiposo perirenale ha dimostrato di avere una sensibilità del 96%, con una specificità del 93% e un'accuratezza del 95%. Il valore predittivo positivo e negativo di 100% e 93% [5].

Per quanto riguarda la valutazione dell'identificazione di lesioni multifocali è stato dimostrato che la TCMS eseguita nelle scansioni di base, nella fase corticomidollare e in quella nefrogenica la sensibilità di detezione delle lesioni multifocali è del 100% [1].

Le nuove tecnologie come la TCMS con una sottile collimazione e una riformattazione multi planare permettono una valutazione accurata del coinvolgimento linfonodale con un valore di falsi positivi dovuti ad un'iperplasia reattiva del 6.3% [5].

Controindicazioni generiche all'uso del MdC (*VEDI 6.2.3.1*)

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si suggerisce l'uso della TC con MdC per la stadiazione delle masse renali</b>  <b>La TC permette con un'unica indagine di ottenere sia la diagnosi che la stadiazione</b></p>				

#### 6.3.1.2. Bibliografia

1. World J Urol (2004) 22: 307–315 Axel Heidenreich & Vincent Ravery Preoperative imaging in renal cell cancer.
2. Isreal GM, Bosniak MA (2003) Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 30:499–514.
3. Tann M, Sopov V, Croitoru S, Nativ O, Moskovitz B, Bar-Meir E, Groshar D (2001) How accurate is helical CT volumetric assessment in renal tumors? Eur Radiol 11:1435–1438.
4. Yayıcioglu O, Rutman MP, Balasubramaniam M, Peters KM, Gonzales JA (2002) Clinical and pathological tumor size in renal cell carcinoma: difference, correlation, and analysis of the influencing factors. Urology 60:33–38.
5. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Pediconi F, Danti M, Passariello R (2003) High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. Am J Roentgenol 180:1271–1277
6. Wunderlich H, Reichelt O, Schubert R, Zermann DH, Schubert J (2000) Preoperative simulation of partial nephrectomy with three-dimensional computed tomography. BJU Int 86:777–781

## 6.3.2.

### Valore stadiazione della massa renale con la RM

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Efficienza stadiativa

#### 6.3.2.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

Per quanto concerne l'anatomia vascolare del tumore e del rene, l'angiografia RM 3D ha un'accuratezza diagnostica del 97% in quanto permette di valutare il coinvolgimento della vena renale, la presenza di circoli collaterali comprese le vene gonadiche [1].

Il coinvolgimento linfonodale rappresenta un'importante fattore che influenza la prognosi dei pazienti con tumore a cellule renali. La RM presenta una superiorità rispetto alla TC nella valutazione dei linfonodi [2] ma purtroppo non vi sono studi clinici sufficienti per poter raccomandare questa indagine con gold standard per la valutazione del coinvolgimento linfonodale.

La RM ha dimostrato di possedere un'accuratezza diagnostica del 100% per la valutazione del trombo intraepatico, epatico e sovra epatico [4]. Un altro aspetto importante che l'imaging deve valutare, è l'invasione della parete della vena cava che può rappresentare una complicazione chirurgica. Dalla letteratura emerge che la RM preoperatoria identifica accuratamente la presenza e la natura del

trombo venoso cavale con una sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica del 100%, 89% e 94% rispettivamente [3].

Controindicazioni al MdC e alla RM in generale (VEDI 6.2.4.1.)

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non usare la RM per la stadiazione delle masse renali quando sia possibile usare la TC</b>				

### 6.3.2.2. Bibliografia

1. Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Lineham WM (1997) Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. *Radiology* 205:767-771
2. Constantinides C, Recker F, Bruhlmann W, Von Schulthess G, Geobel M, Zollikofer C, Jaeger P, Hauri D (1991) Accuracy of magnetic resonance imaging compared to computerized tomography and renal selective angiography in preoperatively staging renal cell carcinoma. *Urol Int* 47:181-185.
3. Axel Heidenreich Æ Vincent Ravery Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* (2004) 22: 307-315

## 6.3.3.

### Valutazione della trombosi venosa associata a massa renale con TC

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Efficienza stadiativa

#### 6.3.3.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

Il tumore renale (RCC) è associato in circa 4-10% dei casi a trombosi della vena cava inferiore. [7] La trombosi venosa interessa nel 50% dei casi il tratto sottoepatico, nel 40% il tratto intraepatico e nel 10% l'atrio dx.

La diagnosi e la valutazione dell'estensione della trombosi risulta di fondamentale importanza per la decisione del tipo di approccio chirurgico: [1]

- clampaggio della sola vena renale
- clampaggio della vena cava inferiore con esclusione della vena renale controlaterale al tumore
- esclusione vascolare del fegato con controllo del circolo intraepatico
- bypass cardio-polmonare durante l'intervento chirurgico.

Prima dell'avvento della tecnologia TC multistrato la RM era considerata di gran lunga la tecnica di imaging non invasiva migliore per determinare la presenza e l'estensione della trombosi venosa in presenza di RCC. Tale metodica, attraverso l'utilizzo di sequenze specifiche come sequenze angio-RM con eventuale somministrazione di m.d.c., permette di ottenere valori di sensibilità e specificità diagnostiche

nell'ordine del 100% e 80% circa [9,10,11] e valori di accuratezza di circa 100% per trombosi cavale e di circa 88% e 80% rispettivamente per trombosi della vena renale e atriale [4].

Due recenti studi segnalano risultati sovrapponibili della CECT e RM nella capacità di valutazione del livello di estensione della trombosi venosa con valori di accuratezza di circa 75% e 80% [2,9]

Alcuni studi sostengono che la tecnologia TC multistrato abbia permesso di ottenere valori sostanzialmente sovrapponibili a quelli della RM (sensibilità e specificità rispettivamente di circa 93% e 80%) [2,4,5,6,8,10].

Attualmente, in assenza di controindicazioni alla somministrazione endovenosa di m.d.c. (diatesi allergica, insufficienza renale, tireotossicosi), la TC con m.d.c con tecnica multifasica è ritenuto, nella pratica clinica, l'esame di scelta nella stadiazione del tumore renale, in relazione al basso costo, alla facile accessibilità e all'alta accuratezza diagnostica. Di particolare importanza è l'esecuzione della fase di studio nefrografica ottenuta a circa 100 sec. dalla somministrazione di m.d.c. organoiodato (quantità circa 1,5ml/kg peso corporeo) che, in presenza di trombosi venosa, dimostra difetto di riempimento contrastografico intravascolare.

L'utilizzo di tecniche di postprocessing, quali MIP(maximum intensity projection), MPR (multi planar reformatting) e VRT(volume rendering), è di grande aiuto nella valutazione delle strutture vascolari, con possibilità di rielaborazioni tridimensionali, importanti per il planning chirurgico. (3) Gli errori nella diagnosi di trombosi venosa sono infrequenti con bassa percentuale di falsi positivi, determinati principalmente da difetti di opacizzazione contrastografica endovascolare derivanti da anomalie di flusso. Meno rari gli errori di valutazione dell'estensione della trombosi per esempio a livello della vena renale destra, in relazione alla brevità del suo decorso [4]

Risulta invece arduo determinare la presenza di tessuto neoplastico nel trombo e l'infiltrazione della parete vascolare con valori di sensibilità e specificità della CECT rispettivamente di circa 90% e 55%, [3,4]. La RM, con sequenze ultrarapide e con utilizzo di m.d.c, può essere di aiuto nella valutazione della flottazione del trombo (segno di assenza di infiltrazione di parete) e nella sua eventuale impregnazione contrastografica [4]

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso della TC nella valutazione della trombosi venosa associata a massa renale</b>				

### 6.3.3.2. Bibliografia

- 1-Catalano C.,F. Fraioli,A. Laghi,A. Napoli,F. Pediconi,M. Danti,P. Nardis,R. Passariello. .High-Resolution Multidetector CT in the Preoperative Evaluation of Patients with Renal Cell Carcinoma AJR: (2003) 180, 1271-1277
- 2-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.
- 3-Hallscheidt Peter, Nina Wagener, Farshad Gholipour,Nastaran Aghabozorgi, Jens Dreyhaupt, Markus Hohenfellner, Axel Haferkamp and Jesco Pfitzenmaier, .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] Comput Assist Tomogr. 2007 Jan-Feb;31(1):164.



- 4- Reznick Rodney H. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* (2004) 4, S25–S32
- 5- Mueller-Lisse Ullrich G., Mueller-Lisse Ulrike L., Thomas Meindl, Eva Coppenrath, Christoph Degenhart, Anno Graser, Michael Scherr, Maximilian F. Reiser. Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* (2007) 17; 2268-2277
- 6- Mueller-Lisse Ullrich G. Mueller-Lisse Ulrike L. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* (2010) 28:253–261
- 7- J. J. Nikken G. P. Krestin. MRI of the kidney—state of the art. *Eur Radiol* (2007) 17: 2780–2793
- 8- GUO Hong-feng, SONG Yi and NA Yan-qun. Value of abdominal ultrasound scan, CT and MRI for diagnosing inferior vena cava tumour thrombus in renal cell carcinoma. *Chinese Medical Journal* 2009; 122(19):2299-2302 2299
- 9- Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, Noeldge G, Kauffmann G. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 Jan-Feb;29(1):64-8
- 10- Leveridge Michael J., Peter J. Bostrom, George Koulouris, Antonio Finelli and Nathan Lawrentschuk. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Rev. Urol.* 7, 311–325 (2010); published online 18 May 2010;
- 11- Aslam Sohaib SA, Teh J, Nargund VH, Lumley JS, Hendry WF, Reznick RH. Assessment of tumor invasion of the vena caval wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1271-5.
- 12- Aysel Tukvatan, Pinar Ozdemir, Mert Altinel, Tulay Olcer, Nesrin Turhan, Turhan Cumhuri, Serkan Akinci Fatih Ozkul. Preoperative staging of renal cell carcinoma with multidetector CT. *Diagn Interv Radiol* (2009) 15: 22-30

## 6.3.4.

### Valore della \*FDG-PET CT nella stadiazione della massa renale

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Efficienza stadiativa

#### 6.3.4.1. Analisi del contesto attuale.

Diversi motivi spiegano il raro uso della FDG PET CT: poca radicalizzazione delle apparecchiature sul territorio, pochi studi a supporto. La procedura viene effettuata quando la diagnostica tradizionale appare non conclusiva e/o dubbia. Nella ristadiatione dopo terapia chirurgica e/o medica la PET viene richiesta scarsamente.

#### 6.3.4.2. Descrizione delle evidenze disponibili.

L'utilizzo della FDG PET/CT è indicata per lo studio delle metastasi linfonodali e delle metastasi a distanza (soprattutto in sede polmonare e ossea). Allo stato attuale non appare indicato l'utilizzo della metodica per la definizione della lesione principale renale (bassa sensibilità) [1,2].

Lo studio prospettico di Ozulker [1] ha preso in esame 18 pazienti con masse renali dndd (15 neoplasia, 3 lesioni benigne). La PET ha mostrato sensibilità del 46,6%, specificità del 66,6 e accuratezza del 50% nella valutazione delle lesioni renali. Nella valutazione delle metastasi ossee sensibilità e specificità 100%. Lo studio prospettico di Aide [2] (53 studi FDG PET) concorda che la lesione a livello

\* FDG - PET CT = Fluoro Deoxy Glucose - Positron Emission Tomography Computed Tomography



del parenchima renale deve essere studiata con la CT (sens 47%, spec 80%, acc 51% PET vs sens 97%, spec 0/5, acc 83% CT). L'accuratezza nella valutazione delle metastasi a distanza è 94% vs 89%.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>5</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non usare la FDG PET/CT per la stadiazione della massa renale</b>				

### 6.3.4.3. Bibliografia

1. Ozülker T, Ozülker F, Ozbek E, Ozpaçacı T. A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. Nucl Med Commun. 2011 Apr;32(4):265-72.
2. Aide N, Cappele O, Bottet P, et al. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:1236–1245.

## 6.4. Diagnostica radiologica post terapia

### 6.4.1. Valutazione con TC e RM della risposta alla terapia sistemica

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Valore discriminante

#### 6.4.1.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

I protocolli terapeutici attualmente impiegati nel trattamento dei pazienti con RCC metastatico prevedono prevalentemente l'utilizzo di immunoterapici e di farmaci antiangiogenetici.

La diagnostica per immagini attraverso i protocolli di sorveglianza dei pazienti trattati in stadio avanzato di malattia ha il compito di valutare il trend di risposta alla terapia sistemica.

La CECT (Contrast Enhanced Computed Tomography) è ritenuta l'indagine diagnostica di scelta nei protocolli di sorveglianza, date le proprie caratteristiche di panoramicità, di risoluzione spaziale e contrastografica, con possibile impiego della RM nei casi di controindicazione alla somministrazione di m.d.c. organoiodato [1,5]

I parametri TC da analizzare per verificare i risultati terapeutici sono sostanzialmente rappresentati dalla riduzione di dimensioni, variazioni di attenuazione e di impregnazione contrastografica di alcune target lesions (metastasi di riferimento) o del tumore primario.

Alcuni criteri di imaging come RECIST( response evaluation criteria in solid tumor) considerano prevalentemente il cambiamento dimensionale delle lesioni, altri come SACT (size and attenuation CT), Choi e MASS (morphology, attenuation, size and structure) prendono in considerazione anche parametri come attenuazione, struttura e morfologia. [1-4]

E' stato visto in vari studi che la riduzione dimensionale del tumore primario o delle lesioni metastatiche di riferimento è un parametro indicativo di buona risposta alla terapia, così come la diminuzione dei valori di attenuazione TC, essendo questo indice di necrosi tumorale. Sono stati evidenziati però anche casi di incremento dell'attenuazione alla TC diretta in relazione a fenomeni emorragici intralesionali, eventi solitamente correlati a una buona risposta terapeutica.

La mancata riduzione dimensionale del tumore o delle target lesions non è risultata univocamente indice di mancata risposta alla terapia in quanto spesso, specialmente durante i controlli posterapeutici precoci, alla necrosi cellulare non corrisponde un cambiamento dimensionale delle lesioni TC percepibile. Questa frequente evenienza risulta essere uno dei principali limiti ai criteri di valutazione RECIST che analizzano esclusivamente il parametro dimensionale.[1-3]

In alcuni casi è stato evidenziato che una riduzione dell'attenuazione nella porzione centrale della lesione

con sottile area di impregnazione periferica era associato prevalentemente ad una buona risposta terapeutica [2]; diversamente un incremento dimensionale o dell'impregnazione contrastografica delle lesioni in fase arteriosa sono elementi attribuibili ad una scarsa risposta terapeutica e ad una progressione della malattia.

Alcuni studi hanno evidenziato che, lesioni con bassa attenuazione TC ai controlli postoperatorici precoci (iniziale buona risposta), che hanno presentato ai controlli successivi fenomeni di impregnazione contrastografica centrale (nodulo nel nodulo), con discreto wash out in fase venosa erano indice di iniziale ripresa della malattia [2].

Recenti studi hanno valutato l'indice di sopravvivenza a 250 giorni di pazienti con RCC metastatico in terapia sistemica mettendo a confronto i parametri MASS, SACT e RECIST. I risultati hanno evidenziato che un decremento dell'attenuazione TC  $\geq$  di 40 HU (Hounsfield Unit) era presente in circa il 60% dei pazienti progression-free survival e in nessun paziente con ripresa di malattia. Un decremento di taglia della lesione  $>$  di 20% o  $>$ 10% con decremento di attenuazione  $>$  di 20 HU era risultato indice di buona risposta terapeutica.

Una risposta favorevole ai criteri MASS ha dimostrato una migliore correlazione con il progression-free survival rispetto ai criteri SACT e RECIST con valori di sensibilità e specificità rispettivamente di 86% e 100%. Una risposta favorevole ai criteri SACT e RECIST ha dimostrato sensibilità e specificità con il progression-free survival a 250 giorni rispettivamente di 75% e 16% e specificità di 100% per entrambi. [1,5]

Una favorevole risposta ai criteri Choi (decremento di taglia della lesione  $>$  10% e decremento dell'attenuazione TC  $>$ 15%) ha dimostrato significativa associazione con il progression free survival [13]

Recenti studi hanno rilevato alta capacità della RM con m.d.c. nel documentare cambiamenti della permeabilità vasale nelle lesioni da RCC dopo trattamento con terapia antiangiogenetica in relazione alla alta risoluzione di contrasto della metodica [6,7,12]

Altri studi attribuiscono alla RM alta sensibilità nel rilevare la presenza di necrosi intratumorale attraverso la dimostrazione di prodotti di degradazione dell'emoglobina nel contesto delle lesioni di riferimento. La RM con sequenze in diffusione può inoltre essere impiegata per quantificare fenomeni di necrosi intralesionale evidenziati come aumento dei coefficienti di diffusività dell'acqua intratumorale [4].

Non esistono comunque attualmente risultati di evidenza sull'utilizzo della RM nel follow up del paziente con RCC in trattamento con terapia sistemica.

La CECT e la RM con mezzo di contrasto sono gli esami diagnostici di scelta nel follow up dei pazienti con lesioni trattate con radiofrequenza o crioterapia. Nelle lesioni trattate con successo la TC evidenzia assenza di impregnazione contrastografica e frequente riduzione dell'attenuazione all'esame diretto. La RM documenta iperintensità nelle sequenze pesate in T1, ipointensità in quelle pesate in T2 e alone periferico extra lesionale caratterizzato da ipointensità nelle sequenze T1 e T2. Nelle fasi precoci dopo ablazione la RM può rilevare sottile area di impregnazione periferica. [9-11]

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione per i criteri RECIST e SACT	4	16	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non usare criteri TC quali il RECIST e il SACT</b>				
Votazione per il criterio MASS	20	0	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di usare il criterio multiparametrico MASS nella TC</b>				

### 6.4.1.3. Bibliografia

- 1-Andrew Dennis Smith<sup>1</sup>, Michael L. Lieber, Shetal N. Shah Assessing Tumor Response and Detecting Recurrence in Metastatic Renal Cell Carcinoma on Targeted Therapy: Importance of Size and Attenuation on Contrast-Enhanced CT AJR:194, January 2010
- 2-Andrew Dennis, Smith<sup>1</sup> Shetal N. Shah<sup>1</sup>, Brian I. Rini<sup>2</sup>, Michael L. Lieber<sup>1</sup>, Erick M. Remer<sup>1</sup> Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) Criteria: Assessing Response and Predicting Clinical Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma on Antiangiogenic Targeted Therapy AJR 2010; 194:1470–1478
- 3- C. Lance Cowey, Julia R. Fielding, and W. Kimryn Rathmell The Loss of Radiographic Enhancement in Primary Renal Cell Carcinoma Tumors Following Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Therapy is an Additional Indicator of Response UROLOGY 75 (5), 2010
- 4- Olga Maksimovic<sup>1</sup>, Christina Schraml<sup>1</sup>, Joerg T. Hartmann<sup>2</sup>, Michael Bitzer<sup>3</sup>, Claus D. Claussen<sup>1</sup>, Jan Pintoffl<sup>1</sup>, Marius Horger<sup>1</sup> Evaluation of Response in Malignant Tumors Treated With the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib: A Multitechnique Imaging Assessment AJR 2010; 194:5–14
- 5-Michael J. Leveridge, Peter J. Bostrom, George Koulouris, Antonio Finelli and Nathan Lawrentschuk Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI Leveridge, M. J. et al. Nat. Rev. Urol. 7, 311–325 (2010); published online 18 May 2010;
- 6- Mark A. Rosen and Mitchell D. Schnall Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Assessing Tumor Vascularity and Vascular Effects of Targeted Therapies in Renal Cell Carcinoma Clin Cancer Res 2007;13:770s-776s. Published online January 25, 2007.
- 7-Gilda G. Hillman\*, Vinita Singh-Gupta\*, Hao Zhang\*, Areen K. Al-Bashir†, Yashwanth Katkuri, Meng Li, Christopher K. Yunker\*, Amit D. Patel\*, Judith Abrams§ and E. Mark Haacke, Dynamic contrast-enhancement Magnetic Resonance imaging of vascular changes induced by sunitinib in Papillary renal cell carcinoma xenograft tumors Neoplasia (2009) 11, 910–920
- 8- JPB O'Connor\*,<sup>1,2</sup>, A Jackson<sup>1</sup>, GJM Parker<sup>1</sup> and GC Jayson<sup>2</sup> DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents British Journal of Cancer (2007) 96, 189 – 195
- 9- Robert S., Svatek, Robert SIMS, J. Kyle Anderson, Khaled Abdel-Aziz, Jeffrey A, Cadeddu Magnetic resonance imaging characteristics of renal tumor after radiofrequency ablation Urology (2006) 67, 508-512
- 10- Matthew S. Davenport<sup>1</sup>, Elaine M. Caoili, Richard H. Cohan, James H. Ellis, Ellen J. Higgins, Jonathon Willatt, Giovanna A. Fox MRI and CT Characteristics of Successfully Ablated Renal Masses: Imaging Surveillance After Radiofrequency Ablation AJR 2009; 192:1571–157
- 11- Satomi Kawamoto, MD , Sompol Permpongkosol, MD, PhD, David A., Bluemke, MD, PhD, Elliot K. Fishman, MD, Stephen B. Solomon, MD Sequential Changes after Radiofrequency Ablation and Cryoablation of Renal Neoplasms: Role of CT and MR Imaging RadioGraphics 2007; 27:343–355
- 12-Cedric de Bazelaire, David C. Alsop, Daniel George, et al. Magnetic Resonance Imaging–Measured Blood Flow Change after Antiangiogenic Therapy with PTK787/ZK 222584 Correlates with Clinical Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma Clin Cancer Res 2008;14:5548-5554.
- 13- AAM van der Veldt<sup>1</sup>, MR Meijerink<sup>2</sup>, AJM van den Eertwegh<sup>1</sup>, JBAG Haanen<sup>3</sup> and E Boven\*,<sup>1</sup> Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib British Journal of Cancer (2010) 102, 803 – 809

## 6.4.2.

### Valore della FDG-PET CT \* nella ristadiatione dopo terapia chirurgica e/o medica.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

##### 1. Valore discriminante

#### 6.4.2.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

Nella sorveglianza post chirurgica la FDG PET/CT appare indicata per l'elevata sensibilità e specificità nel riscontrare le lesioni linfonodali e a distanza [1,2] e per caratterizzare eventuale local recurrence [3]. Nel lavoro di Kumar [1] sono state studiate metastasi polmonari 75%, linfonodi regionali 65%, ossee 40%, fegato 40% e encefalo 5% (Sens 90%, spec 91% e accuratezza 90%). Park [2] ha valutato 63 pazienti ad alto rischio con riscontro di metastasi con sens 89,5%, spec 83,3%, 85,7% acc (sorveglianza post-operatoria).

L'utilizzo della FDG PET/CT è inoltre utilizzata per la valutazione, anche precoce, della risposta alla terapia con inibitori delle chinasi [4,5]. Lo studio di Revheim [5] ha seguito 14 pazienti in trattamento con Sunitinib effettuando PET al tempo zero, dopo il primo ciclo di trattamento e a tre mesi dal secondo ciclo. Successivamente il riscontro PET è stato confrontato con il CT valutata con criteri RECIST. I risultati mostrano che la risposta alla terapia con inibitore della tirosina chinasi è meglio valutata da una metodica funzionale rispetto ad una metodica morfologica (parziale risposta alla terapia PET 6 pazienti vs 0 CT). Inoltre anche la progressione della malattia è valutata con la PET (3 pazienti) vs CT (1 paziente).

#### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>	MOLTO BASSA
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO
<b>La Commissione ha ritenuto di non formulare una raccomandazione</b>	

#### 6.4.2.2. Bibliografia

- 1 Role of FDG PET-CT in recurrent renal cell carcinoma. Kumar R, Shandal V, Shamim SA, Jeph S, Singh H, Malhotra A. Nucl Med Commun. 2010 Oct;31(10):844-50.
- 2 Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. Park JW, Jo MK, Lee HM. BJU Int. 2009 Mar;103(5):615-9. Epub 2008 Oct 24.
- 3 The potential clinical value of FDG-PET for recurrent renal cell carcinoma. Nakatani K, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Togashi K. Eur J Radiol. 2009 Dec 14. [Epub ahead of print]
- 4 Evaluation of response to multikinase inhibitor in metastatic renal cell carcinoma by FDG PET/contrast-enhanced CT. Minamimoto R, Nakaigawa N, Tateishi U, Suzuki A, Shizukuishi K, Kishida T, Miura T, Makiyama K, Yao M, Kubota Y, Inoue T. Clin Nucl Med. 2010 Dec;35(12):918-23.
- 5 Combined Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Sunitinib Therapy Assessment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Revheim ME, Winge-Main AK, Hagen G, Fjeld JG, Fosså SD, Lilleby W. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010 Dec 4.

\* FDG - PET CT = Fluoro Deoxy Glucose - Positron Emission Tomography Computed Tomography





# 7.

## Terapia della lesione primitiva



## 7. Terapia della lesione primitiva

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
7.1. - Sorveglianza attiva	Applicabilità della sorveglianza attiva nelle masse renali	Pazienti con massa renale	Trattamento ablativo/ chirurgico immediato
7.2.- Chirurgia radicale versus conservativa	E' da preferire la chirurgia conservativa alla chirurgia radicale ?	Pazienti con massa renale < 7 cm (T1a e T1b)	Chirurgia radicale
7.3. - Chirurgia conservativa	Esiste una tecnica di chirurgia conservativa migliore ?	Pazienti con massa renale < 7 cm (T1a e T1b)	Le altre tecniche di chirurgia conservativa renale
7.4.- Danno renale da ischemia	Esiste un limite al tempo di ischemia nella chirurgia conservativa?	Pazienti con massa renale sottoposti a chirurgia conservativa	Creatininemia sierica, GFR, clearance della creatininemia; Scintigrafia renale
7.5.- Nefrectomia radicale laparoscopica versus open	E' da preferire la nefrectomia radicale laparoscopica alla open ?	Pazienti con massa renale	Nefrectomia radicale a cielo aperto
7.6.- Nefrectomia parziale laparoscopica - robotica versus open - laparoscopica	E' da preferire la nefrectomia parziale laparoscopica - robotica alla open - laparoscopica ?	Pazienti con massa renale	Nefrectomia parziale open - laparoscopica
7.7.- Ruolo ed estensione ottimale della linfadenectomia in corso di nefrectomia in pazienti non metastatici	Ruolo della linfadenectomia nei tumori del rene	Pazienti operati di nefrectomia senza evidenza clinica di metastasi linfonodali	Senza linfadenectomia retro peritoneale
7.8.- Ruolo della surrenectomia omolaterale in corso di nefrectomia	Indicazione alla surrenectomia durante la nefrectomia radicale	Pazienti con massa renale operato di nefrectomia senza evidenza clinica di coinvolgimento del surrene	Senza surrenectomia
7.9.- Ruolo dell'HIFU extracorporeo/laparoscopico	Terapia ablativa mini-invasiva delle neoplasie renali	Pazienti con massa renale < 7 cm	Nihil o terapia chirurgica
7.10.- Ruolo delle RF percutanea/ laparoscopica	Terapia ablativa mini-invasiva delle neoplasie renali	Pazienti con massa renale < 7 cm	Nihil o terapia chirurgica
7.11.- Ruolo della crioablazione percutanea/laparoscopica	Terapia ablativa mini-invasiva delle neoplasie renali	Pazienti con massa renale < 7 cm	Nihil o terapia chirurgica



## 7.1. Sorveglianza attiva

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni
2. Progressione metastatica
3. Numero di pazienti usciti da sorveglianza attiva nel rispetto dei criteri adottati
4. Numero di pazienti usciti da sorveglianza attiva al di fuori dei criteri adottati

### 7.1.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

L'aumento dell'incidenza dei tumori renali, soprattutto quelle di piccole dimensioni, e la mancata diminuzione della mortalità suggerisce il probabile sovra trattamento di tali neoplasie. I tumori di dimensioni < 3-4 cm per il 30% possono avere caratteristiche benigne e circa un quarto delle forme maligne presenta andamento indolente.

Queste constatazioni hanno sollevato la problematica di un trattamento chirurgico di queste neoplasie di piccole dimensioni in soggetti di età avanzata o di alto rischio operatorio. Ci sono ampie documentazioni di come pazienti neoplastici di età avanzata muoiano più facilmente per cause non cancro correlate [1]

La possibilità di conoscere la diagnosi di massa renale, l'istotipo e l'aggressività della stessa sono alla base dei programmi di sorveglianza. A tal proposito potrebbe essere utile l'esecuzione di una biopsia percutanea [2]

Uno dei parametri utilizzati come surrogato di aggressività è la crescita tumorale nel tempo. Il follow up non è attualmente standardizzato anche se alcuni autori ritengono necessaria l'esecuzione di TC ad intervalli regolari 3-6 mesi per il controllo della malattia [2]





<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		ALTA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO (*)		
<b>Votazione</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	<b>positiva forte</b>	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non usare la sorveglianza attiva (se non in casi non candidabili o che rifiutano la chirurgia o all'esterno di studi clinici).</b>				
(*) Gli studi per la maggior parte includono pazienti che non sono candidabili o rifiutano la chirurgia				

## 7.1.2. Bibliografia

1. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1763-8.
2. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, Tanguay S, Rendon RA, Gleave ME, Drachenberg DE, Chow R, Chung H, Chin JL, Fleshner NE, Evans AJ, Gallie BL, Haider MA, Kachura JR, Kurban G, Fernandes K, Finelli A. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):39-44. Epub 2011 Apr 1





## 7.2. Chirurgia conservativa vs. radicale per massa renale < 7 cm (T1a o T1b)

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza per ogni causa
2. Sopravvivenza cancro specifica
3. Sopravvivenza libera da recidiva
4. Recidiva locale
5. Margini chirurgici
6. Complicanze
7. Funzionalità renale globale

### 7.2.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

Il trattamento chirurgico rappresenta l'unica terapia con intento curativo per le neoplasie del parenchima renale. L'intervento d'organo radicale (NR=nefrectomia radicale) costituisce la terapia di riferimento. Il termine "nefrectomia radicale" indica classicamente l'asportazione del rene, della fascia perirenale contenente la ghiandola surrenalica, dopo legatura all'origine dall'aorta dell'arteria renale e alla confluenza in vena cava inferiore della vena renale. Nella concezione classica di intervento radicale è inclusa l'asportazione dei linfonodi regionali (linfadenectomia). Dagli anni '90 del secolo scorso sono divenuti vieppiù diffusi interventi chirurgici volti alla riduzione della morbidità, sia nel senso della riduzione del rischio di danno della funzione renale, attraverso resezioni solo parziali del parenchima renale, che sono riconosciute sotto la denominazione di chirurgia conservativa del rene (NP= Nefrectomia Parziale, NSS = Nephron Sparing Surgery), sia attraverso una limitazione dell'accesso chirurgico, conosciuta come chirurgia mini-invasiva.

La chirurgia conservativa del rene (NP), introdotta come tecnica di necessità (\*), ha trovato maggiore spazio, estendendosi anche agli interventi di elezione (\*), fino a diventare il gold standard terapeutico per

#### (\* ) Indicazioni

- indicazioni di necessità: monorene chirurgico o funzionale
- indicazioni di necessità relative: rene controlaterale funzionante ma affetto da una patologia che potrebbe compromettere la sua funzionalità o far sviluppare una neoplasia.
- indicazioni di elezione: RCC monolaterale localizzato in presenza di un rene controlaterale sano.



le forme tumorali di dimensioni < 4 cm (pT1a) [1]. Dall'analisi di studi prevalentemente retrospettivi ad esclusione di due studi prospettici e ad uno solo randomizzato che la chirurgia conservativa renale è paragonabile alla nefrectomia radicale in termini oncologici (sopravvivenza tumore specifica a 5 anni NP 89-95,5% vs RN 89-97,8%). La chirurgia conservativa garantisce inoltre la conservazione della funzione renale e migliora la sopravvivenza globale [1-5,10]. Questi risultati hanno spinto ad estendere le indicazioni alle forme tumorali di dimensioni >4 e ≤7cm (pT1b). Le casistiche disponibili documentano anche nei pT1b un vantaggio in termine di risultati funzionali, assicurando lo stesso controllo oncologico della malattia [6]. L'esecuzione di un intervento conservativo in questo gruppo di pazienti trova un limite più chirurgico(fattibilità tecnica) che oncologico.

L'incidenza di recidiva locale dopo NP risulta compreso tra lo 0% e il 5.9% con una mediana del 2.5% e risulta correlata a tumore residuo o a multifocalità [7]. Quest'ultima oggi è dimostrabile alla TC solo nel 5-6% dei casi [8].

Le complicanze post - operatorie sono sicuramente più frequenti in chirurgia conservativa rispetto alla radicale anche se gli studi disponibili non raggiungono la significatività statistica. [9]

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione per neoformazioni ≤4 cm	19	1	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda la nefrectomia parziale rispetto alla radicale per neoplasie renali inferiori a 4 cm</b>				
Votazione per neoformazioni > 4 e < 7cm	13	5	2	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda la nefrectomia parziale rispetto alla radicale per neoplasie renali tra 4 e 7 cm</b>				

## 7.2.2. Bibliografia

1. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreud S, Collette S, Sylvester R. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):543-52. Epub 2010 Dec 22.
2. 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 Mar;51(3):614-20. Epub 2006 Oct 30. Review.
3. Weight CJ, Lythgoe C, Unnikrishnan R, Lane BR, Campbell SC, Fergany AF. Partial nephrectomy does not compromise survival in patients with pathologic upstaging to pT2/pT3 or high-grade renal tumors compared with radical nephrectomy. *Urology.* 2011 May;77(5):1142-6. Epub 2011 Mar 21.



4. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009 Jan;181(1):55-61; discussion 61-2. Epub 2008 Nov 13.
5. Huang WC. Impact of nephron sparing on kidney function and non-oncologic mortality. *Urol Oncol.* 2010 Sep-Oct;28(5):568-74.
6. Gupta GN, Peterson J, Thakore KN, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Oncological outcomes of partial nephrectomy for multifocal renal cell carcinoma greater than 4 cm. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):59-63. Epub 2010 May 15.
7. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, Mottet N, Zini L, Bertini R, Salomon L, Villers A, Soulie M, Bellec L, Rischmann P, De la Taille A, Avakian R, Crepel M, Ferriere JM, Bernhard JC, Dujardin T, Pouliot F, Rigaud J, Pfister C, Albouy B, Guy L, Joniau S, van Poppel H, Lebre T, Culty T, Saint F, Zisman A, Raz O, Lang H, Spie R, Wille A, Roigas J, Aguilera A, Rambeaud B, Martinez Piñeiro L, Nativ O, Farfara R, Richard F, Roupret M, Doehn C, Bastian PJ, Muller SC, Tostain J, Beldegrun AS, Patard JJ. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2010 Mar;57(3):466-71. Epub 2009 Mar 31.
8. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):6-18. Review.
9. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, Viterbo R, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Objective Measures of Renal Mass Anatomic Complexity Predict Rates of Major Complications Following Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2011 May 25. [Epub ahead of print]
10. Kates M, Badalato GM, McKiernan JM. Renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumors. *Curr Opin Urol.* 2011 Jul 1. [Epub ahead of print]



## 7.3.

### Differenze tra tecniche di chirurgia conservativa

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza per ogni causa
2. Sopravvivenza cancro specifica
3. Sopravvivenza libera da recidiva
4. Recidiva locale
5. Margini chirurgici
6. Complicanze
7. Funzionalità renale globale

#### 7.3.1.

##### Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

Con il termine di chirurgia conservativa si intende un insieme di tecniche chirurgiche che prevedono l'asportazione della sola lesione tumorale con una rima di parenchima sano circostante.

A tutt'oggi è oggetto di discussione lo spessore di parenchima peritumorale da asportare al fine di garantire la negatività dei margini chirurgici. Non esiste al momento uno spessore identificato come sicuro tanto che anche le linee guida europee identificano con un termine aspecifico "una minima quantità di tessuto parenchimale sufficiente ad evitare il rischio di recidiva locale".

L'enucleazione semplice, dove l'asportazione della lesione per definizione è senza tessuto sano circostante, garantendo margini chirurgici e risultati oncologici sovrapponibili alle altre procedure, costituisce l'esempio limite dove i margini chirurgici sono negativi seppur in assenza di una rima di tessuto sano peritumorale volontariamente rimosso. Gli studi disponibili non permettono di valutare differenze in termini di outcomes tra le diverse procedure disponibili [1-5]

### Raccomandazioni

qualità globale delle evidenze		MOLTO BASSA		
bilancio beneficio/rischio		INCERTO		
Votazione	0	0	1	19
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Non si raccomanda una tecnica di chirurgia conservativa specifica</b>				

## 7.3.2. Bibliografia

- 1) Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, Cosciani Cunico S, Fontana D, Longo N, Martorana G, Mirone V, Morgia G, Novara G, Roscigno M, Schiavina R, Serni S, Simeone C, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Zattoni F, Zucchi A, Carini M; SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol*. 2011 May;185(5):1604-10. Epub 2011 Mar 21.
- 2) Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL 3rd, Bullock A, Benway BM, Bhayani SB. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology*. 2011 Jun;77(6):1400-3. Epub 2011
- 3) 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.
- 4) Puppo P, Intorini 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.
- 5) 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.

## 7.4. Tempi di ischemia

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Riduzione parametri valutati in relazione al tipo e al tempo di ischemia

### 7.4.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

Il clampaggio del peduncolo vascolare è un evento importante in corso di chirurgia renale conservativa in quanto permette al chirurgo di suturare al meglio i vasi del letto di sezione, il sistema collettore e il difetto del parenchima renale. Il problema connesso con tale evento è il tempo di interruzione del flusso sanguigno in quanto, avendo il rene umano prevalentemente un metabolismo aerobio, risente in maniera particolare dell'ischemia.

Studi su modelli animali avevano indicato come tempo massimo di ischemia 30 minuti per non avere esiti irreversibili. Questo è stato successivamente confermato da un lavoro che ha esaminato i markers di funzionalità renale nei pazienti monorene sottoposti a NP. Gli autori hanno indicato che, con un tempo di ischemia calda >25 minuti, si aumentava il rischio di insufficienza renale acuta, cronica e di ricorso al trattamento dialitico [1].

I dati sembrano essere in linea con quanto pubblicato in seguito su uno studio prospettico nel quale veniva valutata la funzione renale con una scintigrafia prima e dopo intervento conservativo renale laparoscopico. In questo caso gli autori hanno concluso che un danno renale irreversibile si manifestava solo con tempo di ischemia calda >30 minuti [2].

#### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	18	2	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di limitare a 25 minuti il tempo d'ischemia calda.</b>				

### 7.4.2. Bibliografia

- 1) 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.
- 2) Porpiglia F, Renard J, Billia M, Musso F, Volpe A, Burruni R, Terrone C, Colla L, Piccoli G, Podio V, Scarpa RM. Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-year results of a prospective study. Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1170-8. Epub 2007 Apr 11.



## 7.5. Nefrectomia radicale laparoscopica vs. open

### 7.5.1. Analisi del contesto attuale

Il trattamento chirurgico rappresenta l'unica terapia con intento curativo per le neoplasie del parenchima renale. L'intervento d'organo radicale (nefrectomia radicale) costituisce la terapia di riferimento.

Il termine "nefrectomia radicale" indica classicamente l'asportazione del rene, della fascia perirenale contenente la ghiandola surrenalica, dopo legatura all'origine dall'aorta dell'arteria renale e alla confluenza in vena cava inferiore della vena renale. Nella concezione classica di intervento radicale è inclusa l'asportazione dei linfonodi regionali (linfadenectomia).

Dagli anni '90 del secolo scorso sono divenuti viepiù diffusi interventi chirurgici volti alla riduzione della morbilità, sia nel senso della riduzione del rischio di danno della funzione renale, attraverso resezioni solo parziali del parenchima renale, che sono riconosciute sotto la denominazione di "chirurgia renale conservativa" ("nephron sparing surgery" o NSS), sia attraverso una limitazione dell'accesso chirurgico, conosciuta come chirurgia mini-invasiva, mediante l'impiego delle tecniche laparoscopiche, dove l'intervento è effettuato mediante una visione intra-corporea attraverso sistemi ottici collegati ad una telecamera e strumenti inseriti in addome mediante accessi preordinati (porte). Più recentemente la chirurgia laparoscopica può essere ulteriormente distinta in chirurgia laparoscopica classica o robot-assistita.

La chirurgia radicale del tumore renale può essere offerta attualmente con entrambe le tecniche: a cielo aperto ("open") o laparoscopica. In questo testo non si faranno successivamente distinzioni tra accesso laparoscopico puro (cioè a dire attraverso la cavità addominale) o extraperitoneale (retroperitoneoscopia).

Le graduali evidenze sulla necessità di risparmiare laddove possibile sempre più parenchima sano, hanno portato a utilizzare la chirurgia radicale in fasi sempre più avanzate di malattia.

### 7.5.2. Strutturazione del lavoro

La popolazione in analisi è costituita da pazienti con massa renale candidati a nefrectomia radicale. Il confronto è effettuato tra chirurgia radicale (nefrectomia) a cielo aperto verso chirurgia radicale laparoscopica.

Gli esiti della ricerca riguardano obiettivi oncologici (sopravvivenza malattia-specifica, sopravvivenza globale e radicalità chirurgica) e obiettivi di tollerabilità (morbilità globale, intraoperatoria, postoperatoria e giorni di degenza).

L'obiettivo è di individuare le indicazioni attuali per la chirurgia radicale e per il tipo di accesso chirurgico (laparoscopico o a cielo aperto).



## Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale
2. Sopravvivenza libera da malattia
3. Stadio preoperatorio,
4. Dimensioni del tumore
5. Morbilità generale
6. Morbilità intraoperatoria

### 7.5.3. Malattia di categoria da T1 a T3a

#### 7.5.3.1. Efficacia oncologica.

La numerosità dei casi è prevalente per le categorie T1 e T2: non è possibile peraltro dissociare in maniera del tutto affidabile per questa voce le categorie T1-2 dalla categoria T3.

Non è documentata differenza in termini di sopravvivenza cancro-specifica e di sopravvivenza globale tra chirurgia a cielo aperto e chirurgia laparoscopica. Non ci sono elementi di prova di una differente incidenza di margini chirurgici positivi tra le due tecniche. [1,2,4,5,9,13,14,18,22,24-26,28,30-33]

#### 7.5.3.2. Morbilità.

La numerosità dei casi è prevalente per gli stadi T1-2: non è possibile dissociare in maniera del tutto affidabile per questa voce la categoria T1-2 dalla categoria T3.

- Morbilità totale. Esistono indicazioni di una ridotta morbilità a seguito di chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia a cielo aperto. [1,3,4,15, 16, 18,19,26,28,33-35].
- Morbilità intra-operatoria. La chirurgia laparoscopica si associa a un rischio di cambio di procedura (conversione) che è insita alla tecnica stessa e che non ha una corrispondente controparte nella chirurgia a cielo aperto. Le più frequenti cause di conversione sono incidenti di tipo vascolare a carico dei grandi vasi del retroperitoneo [1,3,4,7,10,11,13,15-17,20,23,24]. Esistono elementi che indicano come la tendenza alla conversione tenda a ridursi con l'esperienza e con il volume chirurgico dell'operatore [10,11,15,16,23]. Esistono elementi che indicano un ridotto rischio di sanguinamento con tecnica laparoscopica rispetto alla tecnica a cielo aperto [3,16,32].
- Morbilità postoperatoria. È disponibile un'evidenza di un più rapido recupero postoperatorio dopo chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia a cielo aperto [16]. Sono disponibili segnalazioni che suggeriscono una minore morbilità per l'intervento laparoscopico rispetto all'intervento a cielo aperto [1,4,6,7,10,12-14,16,20,21,23,24,27,30,32].
- Degenza postoperatoria. L'evidenza di un vantaggio della chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia a cielo aperto non è stata dimostrata nell'unico studio volto a tale scopo [16]. Un'analisi degli studi retrospettivi parrebbe genericamente indicare una più breve degenza postoperatoria dopo intervento laparoscopico [3,4,6,10,13,14,15-18,20,21,23,27-32,34].

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**Si suggerisce di preferire la chirurgia radicale laparoscopica alla chirurgia a cielo aperto nella malattia di categorie T1-T3a in virtù di possibile minore morbilità.**

## 7.5.4. Malattia di categoria da T3b a T4

### 7.5.4.1 Efficacia oncologica.

Le segnalazioni di letteratura riguardo all'impiego della chirurgia laparoscopica in queste categorie sono limitate e non consentono analisi di comparazione di elevata affidabilità. In centri d'esperienza, la chirurgia laparoscopica si associa a parametri di sopravvivenza malattia-specifica e sopravvivenza totale che sono confrontabili con la chirurgia a cielo aperto. Non ci sono elementi di prova di una differente incidenza di margini chirurgici positivi tra le due tecniche. [5,8-10,12,17,23,34].

### 7.5.4.2. Morbilità.

Le segnalazioni di letteratura riguardo all'impiego della chirurgia laparoscopica in queste categorie sono limitate e non permettono analisi di comparazione di elevata affidabilità. La chirurgia laparoscopica si associa a una minore morbidità quando eseguita in centri ad "alto volume" rispetto a centri a minore esperienza e pare, in tale contesto, dimostrare margini di sicurezza confrontabili con la chirurgia a cielo aperto in termini di morbidità intraoperatoria e postoperatoria. Rimane vantaggioso l'approccio laparoscopico in termini di durata della degenza [1, 4, 9, 12, 17, 19, 21, 22, 24, 34, 35].

<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<p><b>Si raccomanda di non usare l'approccio laparoscopico: in queste categorie l'intervento a cielo aperto dovrebbe essere raccomandato come approccio di prima scelta.</b></p>				

## 7.5.5. Bibliografia

- 1) Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, Haber GP, Stein RJ, Desai MM, Kavoussi LR, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. J Urol. 2009 Nov;182(5):2172-6. Epub 2009 Sep 16.
- 2) Park YH, Byun SS, Kang SH, Koh JS, Park HK, Paick SH, Seo YJ, Yoo TG, Jung H, Cho JS, Jeon SS, Choi Y, Park SK. Comparison of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy with open radical nephrectomy for pT1-2 clear cell renal-cell carcinoma: a multi-institutional study. J Endourol. 2009 Sep;23(9):1485-9.
- 3) Wang L, Wang L, Yang Q, Xiao C, Sun Y. Retroperitoneal laparoscopic and open radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. J Endourol. 2009 Sep;23(9):1509-12.
- 4) Gabr AH, Gdor Y, Strope SA, Roberts WW, Wolf JS Jr. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. Urology. 2009 Sep;74(3):635-40. Epub 2009 Jul 18.
- 5) Jeldres C, Patard JJ, Capitanio U, Perrotte P, Suardi N, Crepel M, Ficarra V, Cindolo L, de La Taille A, Tostain J, Pfister C, Albouy B, Colombel M, Méjean A, Lang H, Jacqmin D, Bernhard JC, Ferrière JM, Bensalah K, Karakiewicz PI. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. Urology. 2009 Jun;73(6):1300-5. Epub 2009 Apr 18.

- 6) Guzzo TJ, Schaeffer EM, McNeil BK, Pollock RA, Pavlovich CP, Allaf ME. Laparoscopic radical nephrectomy for patients with pathologic T3b renal-cell carcinoma: the Johns Hopkins experience. *J Endourol.* 2009 Jan;23(1):63-7.
- 7) Taue R, Izaki H, Koizumi T, Kishimoto T, Oka N, Fukumori T, Takahashi M, Kanayama HO. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: a comparative study. *Int J Urol.* 2009 Mar;16(3):263-7. Epub 2008 Dec 14.
- 8) Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int.* 2009 Jan;103(2):160-4. Epub 2008 Sep 8.
- 9) Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Pharand D, Arjane P, Lapointe S, Montorsi F, Patard JJ, Karakiewicz PI. Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1610-4. Epub 2008 Aug 14.
- 10) Martin GL, Castle EP, Martin AD, Desai PJ, Lallas CD, Ferrigni RG, Andrews PE. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. *J Endourol.* 2008 Aug;22(8):1681-5.
- 11) Richstone L, Seideman C, Baldinger L, Permpongkosol S, Jarrett TW, Su LM, Pavlovich C, Kavoussi LR. Conversion during laparoscopic surgery: frequency, indications and risk factors. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):855-9. Epub 2008 Jul 17.
- 12) Kalkat MS, Abedin A, Rooney S, Doherty A, Faroqui M, Wallace M, Graham TR. Renal tumours with cavo-atrial extension: surgical management and outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Dec;7(6):981-5. Epub 2008 Jun 12.
- 13) Harano M, Eto M, Yokomizo A, Tatsugami K, Hamaguchi M, Naito S. The efficacy of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell cancer in the elderly: an oncological outcome analysis. *Int J Urol.* 2008 Jul;15(7):577-81. Epub 2008 May 2.
- 14) Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology.* 2008 Jun;71(6):1149-54. Epub 2008 Mar 3.
- 15) Venkatesh R, Belani JS, Chen C, Sundaram CP, Bhayani SB, Figenshau RS, Landman J. Prospective randomized comparison of laparoscopic and hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy. *Urology.* 2007 Nov;70(5):873-7.
- 16) Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, Hindmarsh A, Donaldson PJ, Rhodes M. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. *J Endourol.* 2007 Jun;21(6):610-3.
- 17) Hammond L, Powell TM, Schwartz BF. Pure laparoscopic radical nephrectomy for stage T(3b) renal-cell carcinoma: more than 2-year follow-up. *J Endourol.* 2007 Apr;21(4):408-10.
- 18) Chung SD, Huang KH, Lai MK, Huang CY, Pu YS, Yu HJ, Chueh SC. Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. *Urology.* 2007 Apr;69(4):652-5.
- 19) Joudi FN, Allareddy V, Kane CJ, Konety BR. Analysis of complications following partial and total nephrectomy for renal cancer in a population based sample. *J Urol.* 2007 May;177(5):1709-14.
- 20) Gong EM, Lyon MB, Orvieto MA, Lucioni A, Gerber GS, Shalhav AL. Laparoscopic radical nephrectomy: comparison of clinical Stage T1 and T2 renal tumors. *Urology.* 2006 Dec;68(6):1183-7.
- 21) Nuttall M, Cathcart P, van der Meulen J, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M. A description of radical nephrectomy practice and outcomes in England: 1995-2002. *BJU Int.* 2005 Jul;96(1):58-61.
- 22) Capitanio U, Isbarn H, Jeldres C, Perrotte P, Sun M, Ficarra V, Zigeuner R, Tostain J, Mejean A, Cindolo L, Pantuck AJ, Belldgrun AS, Zini L, de la Taille A, Chautard D, Descotes JL, Shariat SF, Valeri A, Mulders PF, Lang H, Lechevallier E, Patard JJ. Conditional survival predictions after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Karakiewicz PI, Suardi N, J Urol.* 2009 Dec;182(6):2607-12. Epub 2009 Oct 17
- 23) Bird VG, Shields JM, Aziz M, Ayyathurai R, De Los Santos R, Roeter DH. Laparoscopic radical nephrectomy for patients with T2 and T3 renal-cell carcinoma: evaluation of perioperative outcomes. *J Endourol.* 2009 Sep;23(9):1527-33.

- 24) Hattori R, Osamu K, Yoshino Y, Tsuchiya F, Fujita T, Yamada S, Funahashi Y, Ono Y, Gotoh M. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. *J Endourol.* 2009 Sep;23(9):1523-6.
- 25) Bensalah K, Salomon L, Lang H, Zini L, Jacqmin D, Manunta A, Crepel M, Ficarra V, Cindolo L, de La Taille A, Karakiewicz P, Patard JJ. Survival of patients with nonmetastatic pT3 renal tumours: a matched comparison of laparoscopic vs open radical nephrectomy. *BJU Int.* 2009 Dec;104(11):1714-7. Epub 2009 Jul 16.
- 26) Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology.* 2009 May;73(5):1077-82.
- 27) Okegawa T, Noda H, Horie S, Nutahara K, Higashihara E. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a single-center experience of 100 cases. *Int J Urol.* 2008 Oct;15(11):957-60. Epub 2008 Sep 2.
- 28) Larré S, Kanso C, De La Taille A, Hoznek A, Vordos D, Yiou R, Abbou CC, Salomon L. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: intermediate oncological results. *World J Urol.* 2008 Dec;26(6):611-5. Epub 2008 Jul 16.
- 29) Berger AD, Kanofsky JA, O'Malley RL, Hyams ES, Chang C, Taneja SS, Stifelman MD. Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for large (more than 7 cm) renal masses. *Urology.* 2008 Mar;71(3):421-4.
- 30) 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. Epub 2007 Sep 5.
- 31) Colombo JR Jr, Haber GP, Aron M, Cocuzza M, Colombo R, Kaouk J, Gill IS. Oncological outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for renal cancer. *Clinics (Sao Paulo).* 2007 Jun;62(3):251-6.
- 32) Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):862-6.
- 33) Kawauchi A, Yoneda K, Fujito A, Okihara K, Soh J, Naitoh Y, Mizutani Y, Miki T. Oncologic outcome of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy. *Urology.* 2007 Jan;69(1):53-6.
- 34) Hoang AN, Vaporcryan AA, Matin SF. Laparoscopy-assisted radical nephrectomy with inferior vena caval thrombectomy for level II to III tumor thrombus: a single-institution experience and review of the literature. *J Endourol.* 2010 Jun;24(6):1005-12. Review.
- 35) Lowrance WT, Yee DS, Savage C, Cronin AM, O'Brien MF, Donat SM, Vickers A, Russo P. Complications after radical and partial nephrectomy as a function of age. *J Urol.* 2010 May;183(5):1725-30. Epub 2010 Mar 17.

## 7.6.

# Nefrectomia parziale laparoscopica vs. open/ laparoscopica vs. robotica

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale
2. Sopravvivenza cancro specifica
3. Sopravvivenza libera da malattia
4. Recidiva locale
5. Positività dei margini chirurgici,
6. Complicanze intra- e post- operatorie,
7. Tempo di ischemia (WIT)
8. Funzionalità renale

### 7.6.1.

## Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

### 7.6.1.1. Chirurgia renale conservativa laparoscopica

La chirurgia renale conservativa laparoscopica trova in questo momento le stesse indicazioni delle tecniche chirurgiche open grazie al perfezionamento e alla standardizzazione della tecnica: infatti non vengono riportate differenze in termini oncologici (PSM 4% dopo LPN 2% dopo OPN,  $p=0,5$ ; sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 97% nella LPN e del 98% nella OPN,  $p=0,8$ ) [1]

Sembra tuttavia che tumori renali con crescita prevalentemente endofitica la sede ilare, le dimensioni  $> 4$  cm e lo status di tumore in rene unico rappresentino un fattore di rischio indipendente per maggiori complicanze post-operatorie, rispetto alla corrispettiva tecnica open.

Un limite attuale è il maggior tempo di ischemia che risulta essere superiore nella laparoscopia rispetto alla chirurgia open (tempo di ischemia calda medio nella LPN 30,7 minuti, nella OPN 20,1 minuti) [2,3]

### 7.6.1.2. Chirurgia renale conservativa robotica

I pochi lavori pubblicati fino ad oggi con piccole casistiche non consentono una valutazione completa della chirurgia renale parziale robotica. Sembra comunque che le indicazioni a tale intervento siano le medesime dell'approccio laparoscopico, con il vantaggio di avere la visione tridimensionale associata a 7 gradi di libertà di movimento degli strumenti, che consentono tempi di ischemia (19 vs 25 minuti;  $p=0,03$ ), tempi operatori (140 vs 146 minuti,  $p=0,04$ ) e di degenza inferiori (2,5 vs 2,9 giorni,  $p=0,03$ ) rispetto alla procedura videolaparoscopica; non si riscontra invece differenza nelle perdite ematiche [4,5]

Tuttavia gli svantaggi di tale tecnica si evidenziano nei costi di acquisto e di gestione della macchina.

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione alla nefrectomia parziale laparoscopica	1	15	4	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di preferire la chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia a cielo aperto quando si decide di eseguire una nefrectomia parziale.</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione alla nefrectomia parziale robotica	0	2	18	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non preferire la chirurgia robotica rispetto alla chirurgia laparoscopica quando si decide di eseguire una nefrectomia parziale</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione alla nefrectomia parziale laparoscopica > 4 cm	0	2	18	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di preferire la chirurgia open alla laparoscopica nei casi "difficili": masse &gt; di 4 cm. o in rene unico</b>				

## 7.6.1. Bibliografia

- 1) Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1171-8. Epub 2009 Feb 20.
- 2) 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. Epub 2007 May 11.
- 3) Kavoussi LR, Kerbl K, Capelouto CC, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy for renal neoplasms. *Urology.* 1993 Nov;42(5):603-9.
- 4) Wang L, Wang L, Yang Q, Xiao C, Sun Y. Retroperitoneal laparoscopic and open radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *J Endourol.* 2009 Sep;23(9):1509-12.
- 5) Bhayani SB, Das N. Robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy for suspected renal cell carcinoma: retrospective review of surgical outcomes of 35 cases. *BMC Surg.* 2008 Sep 24;8:16

## 7.7.

# Ruolo ed estensione della linfoadenectomia in corso di nefrectomia in pazienti non metastatici

### 7.7.1. Analisi del contesto attuale

Il ruolo e l'estensione ottimale della linfoadenectomia durante nefrectomia per massa renale non è ancora definito in paziente senza evidenza strumentale o intraoperatoria di metastasi linfonodali o a distanza (pazienti non metastatici)

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza
2. Tollerabilità

### 7.7.2. Descrizione delle evidenze disponibili

Studi retrospettivi su casistiche più o meno ampie non evidenziano differenze significative in termini di sopravvivenza per ogni causa [1] o cancro specifica [2,3] tra i pazienti non sottoposti o sottoposti a linfoadenectomia loco-regionale. Analogamente lo studio prospettico randomizzato EORTC 30881 non ha evidenziato differenze di sopravvivenza libera da recidiva, cancro specifica o per ogni causa [4].

Da segnalare il basso numero di pazienti con linfonodi positivi, meno del 5%, in ogni studio, che di fatto ha reso francamente sottodimensionato il trial EORTC. Si aggiunga la notevole eterogeneità del tipo di linfoadenectomia eseguita all'interno di ciascuna serie.

Solo nel caso dell'analisi del database SEER è stata evidenziata una correlazione positiva tra numero di linfonodi rimossi (in parte derivante dall'estensione della linfoadenectomia) e numero di linfonodi positivi ma non tra numero di linfonodi rimossi e variazioni di sopravvivenza cancro specifica [3]

Per quanto concerne la tollerabilità non è stato evidenziato un aumento di complicanze nei pazienti sottoposti e non a linfoadenectomia [4]

Pertanto, ad oggi, il ruolo della linfoadenectomia e la sua estensione ottimale rimangono da chiarire.

### Raccomandazioni

qualità globale delle evidenze		BASSA (*)		
bilancio beneficio/rischio		INCERTO		
Votazione	0	0	20	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la linfadenectomia nei pazienti non metastatici. Non è possibile, nel caso si decidesse di eseguirla, stabilire un template ideale o un numero minimo di linfodi da rimuovere.</b>				
(*) Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi retrospettivi e dello studio EORTC 30881, abbassato di 2 livelli per inadeguata selezione dei casi e sottodimensionamento				

## 7.7.3. Bibliografia

- 1) Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Cristofani R, Minervini R. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001 Aug;88(3):169-72.
- 2) Ward JF, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. The influence of pNx/pN0 grouping in a multivariate setting for outcome modeling in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):56-60.
- 3) 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 Apr;65(4):675-80.
- 4) Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):28-34. Epub 2008 Oct 1.



## 7.8.

# La surrenectomia omolaterale in corso di nefrectomia

### 7.8.1. Analisi del contesto attuale

L'interessamento sincrono e unico della ghiandola surrenale omolaterale al tumore del rene è evento infrequente (tra l'1,5 e comunque <5%) nelle casistiche chirurgiche. Circa il 20% di questi casi sono invasioni dirette della malattia primitiva nella ghiandola surrenale, mentre nella restante parte dei casi, la maggioranza, si tratta di localizzazioni metastatiche.

### 7.8.2. Strutturazione del lavoro

La popolazione in analisi è costituita da pazienti candidati a chirurgia radicale o parziale per tumore renale. Il confronto è effettuato tra asportazione chirurgica verso non asportazione chirurgica della ghiandola surrenale. Gli esiti della ricerca riguardano gli obiettivi oncologici sopravvivenza malattia-specifica e sopravvivenza globale, e gli obiettivi di morbilità globale, intraoperatoria e postoperatoria.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. sopravvivenza libera da malattia
2. sopravvivenza globale
3. predittività del coinvolgimento surrenalico (si/no)
4. morbilità generale
5. morbilità intraoperatoria
6. morbilità postoperatoria



## 7.8.3. Descrizione delle evidenze disponibili

### 7.8.3.1. Efficacia oncologica.

Sono disponibili evidenze che non hanno registrato differenze significative in termini di sopravvivenza malattia-specifica e sopravvivenza globale a seconda dell'asportazione contestuale o del risparmio della ghiandola surrenale omolaterale durante chirurgia renale radicale o conservativa [1-4, 6, 7].

La presenza di localizzazione secondaria surrenale costituisce evento prognosticamente sfavorevole, giacché meno del 20% dei pazienti con questa condizione è risultato libero da malattia dopo un follow-up medio di circa 5 anni.

La presenza documentata dall'asportazione di localizzazione surrenale quale unica sede di malattia extrarenale, si associa tuttavia a sopravvivenza malattia-specifica confrontabile con quella dopo chirurgia di malattia renale senza estensione viscerale extrarenale.

### 7.8.3.2. Elementi predittivi la presenza di malattia a carico del surrene.

Il coinvolgimento della ghiandola surrenale aumenta con l'aumentare del volume del tumore primitivo. Tuttavia solo il rilievo di anomalie iconografiche ad imaging per scansioni (TC) pre-operatorio è risultato dimostrare una certa correlazione con il coinvolgimento metastatico della ghiandola, sebbene sia relativamente elevato il numero dei falsi positivi [1,3,4,5,6].

Non sono peraltro definiti i criteri di anomalie della ghiandola surrenale. L'oscuramento della visualizzazione del surrene ad imaging preoperatorio in caso di grosse neoplasie, neoplasie estrinsecate (T3) o di neoplasie con coinvolgimento del polo superiore del rene può costituire un elemento da considerare nella pianificazione dell'intervento chirurgico.

### 7.8.3.2. Morbilità.

Non è dimostrata una differenza in termini di morbidità in relazione o meno al risparmio del surrene omolaterale durante chirurgia renale per tumore [1-4]. Sono state documentate riduzioni della riserva funzionale surrenale dopo asportazione di una sola ghiandola durante chirurgia del rene, sebbene tale rilievo non abbia necessariamente un rilievo clinico [5,7]. Il rischio di localizzazione surrenale bilaterale sincrona o metacrona è limitato, ma non trascurabile, e deve essere tenuto presente in relazione al rischio di perdita bilaterale delle ghiandole [7].

La morbidità conseguente all'asportazione del surrene omolaterale è clinicamente di scarso rilievo. Deve comunque essere considerato l'evento di possibile successiva asportazione del surrene controlaterale, con insorgenza d'importante quadro di insufficienza endocrina (S. di Addison).

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	13	7
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la surrenectomia omolaterale contestuale alla chirurgia radicale o parziale del rene per tumore renale, a meno di anomalie della ghiandola evidenziate all'imaging preoperatorio (TC, RMN).</b>				

### 7.7.3. Bibliografia

- 1) Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int.* 2009 Jan;103(2):160-4. Epub 2008 Sep 8.
- 2) von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, Hofmann R. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology.* 2009 Feb;73(2):333-6. Epub 2008 Nov 26.
- 3) Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009 Jun;181(6):2430-6; discussion 2436-7. Epub 2009 Apr 16.
- 4) Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):252-7. Epub 2005 Apr 21.
- 5) Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy?. *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):526-9.
- 6) Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C, Zani D, Zanotelli T, Portesi E, Cosciani Cunico S. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):505-8.
- 7) O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. Review. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009 May;181(5):2009-17. Epub 2009 Mar 14.



## 7.9. HIFU extracorporeo/laparoscopico

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni
2. Sopravvivenza Libera da Progressione
3. Complicanze peri e postoperatorie
4. Risposta radiologica
5. Risposta istologica

### 7.9.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

#### 7.9.1.1. HIFU

Nel campo delle terapie ablative mininvasive più recentemente è stato proposto l'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) intracorporeo o extracorporeo.

La tecnologia HIFU è basata sull'uso degli ultrasuoni del tutto simili a quelli adoperati per le ecografie diagnostiche. Il principio alla base dell'applicazione in campo terapeutico è quello della focalizzazione del fascio ultrasonico e dell'identificazione ed accoppiamento con l'organo bersaglio grazie agli stessi ultrasuoni. Il fascio ultrasonico è concentrato su un punto focale ad una certa distanza dalla sua sorgente. Tutte le cellule comprese nel fuoco vengono danneggiate irreversibilmente grazie a tre meccanismi fondamentali: effetto termico, meccanico e di cavitazione. L'insulto tissutale da parte del fascio ultrasonico focalizzato si traduce inizialmente in un intenso edema e poi in una necrosi coagulativa. Questo è quindi un metodo per distruggere selettivamente un target in profondità, senza danneggiare le strutture interposte. Studi condotti su piccoli animali hanno anche dimostrato che la tecnica HIFU non accresce il rischio metastasi del tumore, e potrebbe perfino accrescere la risposta immunitaria dell'ospite a successive aggressioni tumorali.



### 7.9.1.2. HIFU laparoscopico

E' stata eseguita una sperimentazione multicentrica europea di fase I sull'HIFU per via laparoscopica per il trattamento delle neoplasie renali T1 ( $\leq 7$  cm). Una sonda laparoscopica HIFU evita le difficoltà pratiche intrinseche dell'approccio extraorporeo imposte dalla cassa toracica e dai movimenti del rene con le escursioni respiratorie, consentendo l'ablazione diretta del tumore sotto la visualizzazione diretta e il monitoraggio ecografico. Tale procedura consente di risparmiare il rene senza i rischi associati di sanguinamento e/o fistole urinarie. Lo studio di fase I ha utilizzato per la tecnica HIFU una sonda laparoscopica di recente progettazione. La sonda è stata largamente collaudata, sia ex vivo sia in vivo, su grandi modelli animali. La sonda utilizza un trasduttore da 4 MHz con una lunghezza focale di 35-mm. L'imaging real-time biplanare del bersaglio terapeutico è fornita da un trasduttore diagnostico integrato del diametro di 12 mm allineato e cofocale con il trasduttore terapeutico. L'estensione lineare massima del trasduttore è di 50 mm con un angolo di scansione di 90°. L'ablazione HIFU viene condotta tramite un software dedicato con settaggio "continuous ON" e con una pausa ogni 30 secondi per l'acquisizione delle immagini al fine di monitorare il trattamento. Per ottenere una ablazione tissutale viene utilizzata una potenza di 30-38 W a 0.6 cm<sup>3</sup>/min. Il progetto di ricerca è stato concepito per valutare l'efficacia dell'intervento laparoscopico con HIFU per curare i tumori renali di diametro fino a 3,5 cm. In questa fase la misura dell'efficacia e sicurezza di questo approccio è affidata all'esame istologico per dimostrare le alterazioni citologiche specifiche del trattamento HIFU. Il danno termico tissutale grave viene definito come una omogenea rottura intravascolare delle membrane degli eritrociti, vacuolizzazione delle cellule muscolari lisce neoplastiche ed arteriose, picnosi ed allungamento dei nuclei e rotture delle membrane delle cellule neoplastiche. Tale danno tissutale precoce è prodromico ad una necrosi completa ed irreversibile a livello del target terapeutico. [1,2]

Attraverso una delle porte laparoscopiche la sonda HIFU viene inserita nella cavità addominale attraverso un trocar da 18 mm, e viene posta a contatto con la neoplasia renale. Si procede ad una visualizzazione longitudinale e trasversale in modo da delineare con precisione la zona di trattamento. Da questo studio si evince che l'approccio laparoscopico risulta invasivo, time-consuming e con limiti intrinseci legati sia alla distanza focale massima (max 3,5 cm) sia alla difficile collimazione della sonda con la lesione target. La risposta radiologica non è valutabile in relazione alla metodologia stessa. La risposta istologica ha mostrato globalmente un effetto tissutale non superiore al 60%. Tali dati non fanno ipotizzare un rapido passaggio alla fase II ed una futuribile introduzione nella pratica clinica.

### 7.9.1.3. HIFU extracorporeo

L'HIFU extracorporeo è unico per approccio nell'ambito delle tecniche ablative. I sistemi HIFU extracorporei sono molto simili ad un macchinario ESWL. Gli ultrasuoni focalizzati emessi dal trasduttore si propagano per via transcutanea fino al bersaglio terapeutico effettuando una termoablazione. E' stato utilizzato il modello JC-HIFU System (Chongqing HAIFU Company, Cina), con trasduttore a 0,83 MHz. La procedura richiede una anestesia generale con intubazione endotracheale Duallumen per minimizzare movimento del bersaglio durante il trattamento

E' stato condotto uno studio di fase I in 17 pazienti con tumori renale non metastatico.

Il successo tecnico della procedura è stato determinato mediante imaging in sezione trasversale 12 giorni dopo.

I risultati oncologici sono stati determinati con RM basale e con mdc basale e ripetuta a 12 giorni e 3, 6 e 12 mesi e successivamente ogni anno.

I risultati preliminari di questo studio hanno mostrato una evidenza radiologica di ablazione ed una Progression-Free Survival del 75%. La risposta istologica era disponibile solo nei fallimenti sottoposti a terapia chirurgica. Si riportano tasso di complicanze del 30% di grado lieve e limitate ai piani superficiali a diretto contatto con la sonda. [3]

## 7.9.2. Bibliografia

- 1) H. Christoph Klingler, Martin Susani, Ralf Seip, Julian Mauermann, Naren Sanghvi, Michael J. Marberger. A Novel Approach to Energy Ablative Therapy of Small Renal Tumours: laparoscopic High-Intensity Focused Ultrasound. *European urology* 2008 (53) 810-818.

- 2) Robert W. Ritchie, Tom A. Leslie, Gareth D.H. Turner, Ian S.D. Roberts, Leonardo D'Urso, Devis Collura, Andrea Demarchi, Giovanni Muto, Mark E. Sullivan. Laparoscopic high-intensity focused ultrasound for renal tumours: a proof of concept study BJU International published online 21 settembre 2010
- 3) Robert W. Ritchie, Tom Leslie, Rachel Phillips, Feng Wu, Rowland Illing, Gailter Haar, Andrew Protheroe and David Cransto. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. BJU International 106, 1004 – 1009, 2010

### *Raccomandazioni*

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO per HIFU extracorporeo			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		SFAVOREVOLE per HIFU laparoscopico			
Votazione	0	0	0	20	
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte	
<b>Si raccomanda di non utilizzare l'HIFU sia extracorporeo che laparoscopico</b>					

# 7.10.

## Radiofrequenza percutanea/laparoscopica

### 7.10.1.

#### Analisi del contesto attuale

Alcuni pazienti con una massa renale non sono candidati ideali per la chirurgia; in particolare molti di loro necessitano di un approccio terapeutico meno invasivo, che è attualmente reso possibile grazie all'evoluzione delle tecniche termoablative. Tra queste procedure ablative la radiofrequenza, sia nella sua versione laparoscopica che percutanea, sfrutta la conversione dell'energia di un'onda elettromagnetica in calore. Nel caso della via percutanea il posizionamento degli aghi-elettrodi è imaging-guidato, cioè viene effettuato sotto diretto controllo radiologico, più frequentemente ecografico, in casi più rari sotto guida TC; non sono riportate differenze significative tra i 2 metodi di guida [1]; questa terapia è oggi la più impiegata tra le procedure ablative percutanee. Nel caso della via laparoscopica, il posizionamento degli aghi avviene sotto la visione diretta strumentale, coadiuvata dalla ecografia.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni (in mesi o in %)
2. Sopravvivenza Libera da Progressione
3. Complicanze peri e postoperatorie
4. Risposta radiologica
5. Risposta istologica

### 7.10.2.

#### Descrizione delle evidenze disponibili

La dimensione e la sede delle lesioni tumorali sono considerati i fattori limitanti l'impiego della RFA, determinanti l'efficacia terapeutica in termini di risposta obiettiva [1, 2, 3, 4, 5]. I casi ideali sono quelli con noduli di dimensioni < 2-3 cm, disposti in sede corticale o con sviluppo estrinseco, sul versante posteriore o laterale. Il trattamento di lesioni centrali è considerato possibile, ma si associa a rischio di danno sulle vie escretrici, in particolare con stravaso e formazione di fistole urinose o di stenosi, con percentuali riportate

tra 1% e 3% [3, 6, 7]. Sono in particolare considerate a rischio le lesioni poste al polo inferiore del rene con sviluppo mediale, in quanto la vicinanza dell'uretere aumenta il rischio di stenosi a tale livello. In questi casi è stato proposto il posizionamento preventivo di stents ureterali, anche con perfusioni con soluzioni raffreddate, per ridurre il rischio di danno [8,9]. L'altra situazione considerata a rischio di complicanze è costituita dalla vicinanza di strutture intestinali, in particolare e più frequentemente il colon, ma anche il duodeno. Mentre queste strutture sono facilmente allontanabili durante RFA per via laparoscopica, esse devono essere ad almeno 1 cm dalla lesione da trattare nell'approccio percutaneo. In alcuni casi può essere eseguita una dissezione con iniezione percutanea di soluzione non salina (es. Ringer o acqua sterile) per allontanare le strutture sensibili dalla sede di ablazione e così annullare o ridurre fortemente il rischio di perforazioni da danno parietale indotto dal calore [6,7]

Altre complicanze maggiori riportate in letteratura sono: emorragie, seeding, ascessi. Essi sono riportati in percentuali variabili tra 0 e 12% [1, 3, 7, 10]

Tra le complicanze minori devono essere considerati gli ematomi peri-renali, il dolore, l'ematuria e il pneumotorace [5,7]

L'efficacia della RF, riportata in termini di risposta radiologica completa ottenuta, varia tra 85% e 97% [2, 3, 4, 5, 11, 12] considerando le neoplasie <3 cm, ma scende fino al 25% per diametri > 5 cm.

Le caratteristiche dei lavori pubblicati, costituiti da serie su numero relativamente limitato di pazienti e valutate nella gran parte retrospettivamente e con follow-up mediamente ridotti (1-3 anni) determinano la scarsità di dati riportati riguardanti la sopravvivenza complessiva cancro-specifica (OS) e la progression free survival (PFS): OS a 1 anno 92% e a 3 anni 86% (1). PFS viene riferita a 2 anni di 96%, a 3 anni 86,4% [11,13]

Tracy e coll. [12] in uno studio prospettico riguardante 243 neoplasie <4 cm (media 2,4), con follow-up medio di 27 mesi (1,5-90) riportano una OS cancro-specifica di 99% e OS di 85%, con PFS a 5 anni del 93%.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di usare la radiofrequenza percutanea/laparoscopica qualora si decida di eseguire un trattamento mini invasivo di una massa renale</b>				

### 7.10.3. Bibliografia

- 1) Veltri A, Garetto I, Pagano E, Tosetti I, Sacchetto P, Fava C. (2009) Percutaneous RF thermal ablation of renal tumors: is US guidance really less favorable than other imaging guidance techniques? Cardiovasc Intervent Radiol. 32(1):76-85. Epub 2008 Aug 15.
- 2) Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol. Jul;185(1):64-71
- 3) Veltri A, Calvo A, Tosetti I, Pagano E, Genovesio A, Virzi V, Ferrando U, Fontana D, Gandini G. (2006) Experiences in US-guided percutaneous radiofrequency ablation of 44 renal tumors in 31 patients: analysis of predictors for complications and technical success. Cardiovasc Intervent Radiol. Sep-Oct;29(5):811-8.

- 
- 4) Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L. (2009) Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. *Eur J Radiol.* Feb;69(2):351-6. Epub 2008 Mar 3
  - 5) Hiraoka K, Kawauchi A, Nakamura T, Soh J, Mikami K, Miki T. (2009) Radiofrequency ablation for renal tumors: our experience. *Int J Urol.* Nov;16(11):869-73. Epub 2009 Sep 3
  - 6) Gervais DA, Arellano RS, McGovern FJ, McDougal WS, Mueller PR. (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, Lessons learned with ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol.* Jul;185(1):72-80.
  - 7) Park BK, Kim CK. (2009) Complications of image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: causes, imaging features and prevention methods. *Eur Radiol.* Sep;19(9):2180-90. Epub 2009 Apr 7
  - 8) Cantwell CP, Wah TM, Gervais DA et Al. (2008) Protecting the ureter during radiofrequency ablation of renal cell cancer: a pilot study of retrograde pyeloperfusion with cooled dextrose 5% in water. *J Vasc Interv Radiol.* 19; 1034-1040.
  - 9) Uppot RN, Silverman SG, Zagoria RJ et Al. (2009) Imaging-guided percutaneous ablation of renal cell carcinoma: a primer of how we do it. *AJR*; 192: 1558-1570.
  - 10) Ahrar K, Matin S, Wood CG, Wallace MJ, Gupta S, Madoff DC, Rao S, Tannir NM, Jonasch E, Pisters LL, Rozner MA, Kennamer DL, Hicks ME. (2005) Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications, and outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* May;16(5):679-88
  - 11) Gupta A, Raman JD, Leveillee RJ, Wingo MS, Zeltser IS, Lotan Y, Trimmer C, Stern JM, Cadeddu JA. (2009) General anesthesia and contrast-enhanced computed tomography to optimize renal percutaneous radiofrequency ablation: multi-institutional intermediate-term results. *J Endourol.* Jul;23(7):1099-105
  - 12) Tracy RC, Raman JD, Donnally C et al. (2010) Durable Oncologic Outcomes after Radiofrequency Ablation. *Cancer.* July 1; 116: 3135-3142
  - 13) Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T et al. (2005) Percutaneous radiofrequency ablation of renal masses: results at 2- year mean followup. *J Urol.* 174: 456-460



## 7.11. Crioterapia percutanea/laparoscopica

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni (in mesi o in %)
2. Sopravvivenza Libera da Progressione
3. Complicanze peri e postoperatorie
4. Risposta radiologica
5. Risposta istologica

### 7.11.1. Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili

#### 7.11.1.1. Crioterapia percutanea

Tra le terapie ablative proposte per i tumori del rene, la crioterapia è oggi globalmente la più diffusa: essa consiste nel trattamento di lesioni neoplastiche mediante raffreddamento indotto dall'inserzione di crio-sonde all'interno dei noduli. La crioterapia è stata inizialmente introdotta mediante un approccio chirurgico laparotomico e, successivamente, attraverso un approccio laparoscopico (LCA). Negli ultimi anni la LCA, eseguita sia con accesso retroperitoneale che per via anteriore, è stata ampiamente utilizzata e i risultati pubblicati sono molto interessanti, con una sopravvivenza cancro-specifica libera da malattia a 3 anni attorno al 100% [1,2], con PFS a 5 anni del 97-100% per le lesioni fino a 3 cm [3]. La recente disponibilità sul mercato di sonde criogeniche più piccole (1,4-2,4 mm) ha reso possibile in anni recenti la esecuzione della crioablazione per via percutanea (PCA) sotto guida radiologica, riducendo così ulteriormente l'invasività della ablazione renale. I primi risultati sembrano indicare una efficacia terapeutica di 80-100% [3, 4, 5, 6, 7].

La valutazione radiologica della risposta al trattamento di crioterapia, come per la radiofrequenza e per tutte le terapie ablative, viene basata sulla captazione contrastografica valutata nelle indagini TC o di RM, o meno frequentemente ecografiche: la completa mancanza di captazione di mezzo di contrasto in lesioni che ne erano dotate prima del trattamento viene considerata una risposta adeguata.





Riguardo alla possibilità di usare la biopsia per valutare la persistenza di malattia, l'esperienza presso la Clinec Cleveland su 176 pazienti ha rivelato che la biopsia non ha mostrato evidenza di malattia tra i 60 pazienti sottoposti a CA con assenza di captazione di contrasto nelle lesioni residue all'indagini TC di follow-up, mentre la biopsia è stata positiva in 6 delle 37 lesioni che captavano mezzo di contrasto [8]. A causa della bassa specificità della biopsia e dell'evoluzione a lungo termine di questi trattamenti ablativi, gli Autori con importante esperienza in tali procedure presso la Cleveland Clinic suggeriscono che è meglio effettuare un continuo follow-up mediante indagini radiologiche con mdc piuttosto che precoci campionamenti biotipici sulle lesioni trattate.

La complicità maggiore è il sanguinamento nelle 24-48 ore successive la procedura, necessitante una terapia, trasfusiva o embolizzante, riportato nel 4-8% delle serie [9, 10,11]. Il rischio di sanguinamento è maggiore nella PCA rispetto alla radiofrequenza, in quanto in quest'ultima viene cauterizzato il tramite dell'ago-elettrodo durante la sua rimozione, cosa che non può essere fatta nella PCA. Il rischio di complicanze sulle vie escrettrici (urinoma o stenosi), particolarmente nel trattamento di neoplasie disposte in sede centrale, o di perforazione intestinale viene invece ritenuto minore nella PCA rispetto alla ablazione con radiofrequenza, sia per l'effetto intrinsecamente diverso tra i due effetti termici impiegati, sia per il miglior controllo della procedura reso possibile dalla visualizzazione diretta alla TC della palla di ghiaccio [9, 10,11]. Anche per la PCA, come per la radiofrequenza, possono essere utilizzate la idrodissezione, mediante iniezione di soluzione fisiologica sterile per via percutanea, per allontanare le strutture intestinali, in particolare il colon, come anche la perfusione delle vie escrettrici con soluzioni riscaldate, per ridurre il rischio di danno sull'uretore [11]

Nel 2008, Finley e coll. hanno confrontato i risultati di 24 tumori trattati con LCA e 19 tumori sottoposti a PCA [12]. Nei pz trattati con PCA, il tasso di complicanze è stata inferiore (22,2% vs 40%) e la degenza ospedaliera è stato più breve (1,3 versus 3,1 giorni;  $p < .0001$ ) rispetto ai pazienti sottoposti a LCA. Inoltre gli Autori non hanno trovato differenze di insuccessi terapeutici confrontando le due metodiche.

Attualmente sono disponibili molti dati che permettono un confronto tra CA e RFA (13). Weld e Landman [14], valutando 326 casi di CA e 277 di RFA, hanno evidenziato che i tassi di persistenza / recidiva di malattia erano di 4,6% e 7,9% rispettivamente con un follow-up mediano di 10 e 30 mesi. Secondo i recenti dati della letteratura, le percentuali di recidiva del tumore variano da 1,7 a 13% dopo un follow-up da 10 a 83 mesi [15].

### 7.11.1.2. Crioterapia laparoscopica

Nel 1995, la crioablazione delle neoplasie renali è stata proposta inizialmente in corso di chirurgia a cielo aperto al fine di verificarne le potenzialità ablativie e la tossicità specifica. L'approccio laparoscopico transperitoneale e retroperitoneoscopico ne rappresenta l'evoluzione e si avvale dell'ausilio di sonde ecografiche sia come guida al corretto posizionamento delle criosonde sia per il monitoraggio intraoperatorio della criolesione in tempo reale.

La contrazione della lesione e dalla mancanza di contrast-enhancement captazione di contrasto alla TC/RM sono parametri surrogati per il successo

dell'ablazione mentre al contrario l'aumento dimensionale della lesione ed il contrast-enhancement definiscono il fallimento del trattamento.

La maggiore esperienza nella crioterapia delle neoplasie renali con approccio laparoscopico è stata realizzata dalla Cleveland Clinic a partire dal 1997.

Presso la Cleveland Clinic nel periodo settembre 1997-ottobre 2008 su 340 pazienti sottoposti a crioablazione renale, 80 sono stati trattati per via laparoscopica con raccolta dati prospettica e con un follow-up minimo di 5 anni (mediana 95 mesi, da 60 a 133). Dimensione media del tumore alla TC preoperatoria era di 2,3 cm (range da 0,9 a 5,0 cm)

L'indicazione alla crioablazione è una neoplasia periferica (in gran parte esofitica e non a ridosso del ilo renale) T1 ( $\leq 7$  cm).

L'approccio laparoscopico è stato retroperitoneale per tumori posteriori o postero-laterali (70%), e transperitoneale per i tumori a sviluppo anteriore e antero-laterale (30%). L'approccio laparoscopico prevede la mobilizzazione renale e la successiva esposizione della massa renale per consentire il posizionamento della sonda ecografica laparoscopica. Sotto il controllo visivo ed ecografico viene eseguita una biopsia pretrattamento e successivamente si procede alla applicazione della criosonda al centro del tumore fino al margine profondo del tumore sotto guida laparoscopica e ecografica. La zona di trattamento



si estende fino almeno 1 cm oltre il margine del tumore. Il Follow-up include una RM con e senza mdc il giorno seguente e poi a 3, 6 e 12 mesi, e successivamente ogni anno. Una agobiopsia ecoguidata della lesione è stata eseguita a 6 mesi.

E' stata riportata una Disease-Free Survival a 5 anni dell'81%, una Cancer-Specific Survival a 5 anni del 92% ed una Overall serviva a 5 anni dell'84%. La risposta radiologica nel follow-up è superiore al 95%. Il trattamento è stato ben tollerato per neoplasie renali di dimensioni di 1-5 cm e non sono riportate complicanze gravi.

Laguna ha valutato la morbilità perioperatoria delle crioablazione laparoscopica in uno studio multicentrico europeo in 148 procedure. Le complicanze valutate secondo il sistema Clavien si sono verificate nel 15,5% dei casi. La maggior parte delle complicanze sono state Clavien di grado 1/2, mentre le complicanze di grado 3 si sono verificate nel 4% dei casi. Solo in un terzo dei casi le complicanze sono state correlate alla crioablazione.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione per la crioaterapia percutanea	0	16	4	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
Votazione per la crioaterapia laparoscopica	0	1	17	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di usare la crioaterapia percutanea, e non la laparoscopica, qualora si decida di eseguire un trattamento mini invasivo di una massa renale</b>				

## 7.11.2. Bibliografia

- 1) Weld KJ, Figenshau RS, Venkatesh R et al. (2007) Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urology* 69: 448-451.
- 2) Wyler SF, Sulser T, Ruszat R et al. (2007) Intermediate-term results of retroperitoneoscopy-assisted cryotherapy for small renal tumors using multiple ultrathin cryoprobes. *Eur Urol* 51: 971-979.
- 3) Hafron J, Kaouk JH. (2007) Cryosurgical ablation of renal cell carcinoma. *Cancer Control* 14: 211-217.
- 4) Aron M, Gill IS. (2007) Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumors. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol* 51: 248-357.
- 5) Shingleton WB, Sewell PE Jr. (2003) Cryoablation of renal tumours in patients with solitary kidneys. *BJU Int* 92: 237-239.
- 6) Georgiades CS, Hong K, Marx J et al (2007) Percutaneous cryoablation for renal tumors: safety and short term follow-up. Presented at the CIRSE Annual Meeting 2007 September 8-12; Athens, Greece.
- 7) Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G et al (1998) Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology* 52: 29-33.
- 8) Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ et Al. (2008) Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radiofrequency ablation for renal tumors. *J Urol* 179(4):1277-83.

- 
- 
- 
- 9) Atwell TD, Farrell MA, Callstrom MR et al. (2007) Percutaneous Cryoablation of large renal masses: technical feasibility and short-term outcome. *AJR* 188:1195-1200.
  - 10) Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR et Al. (2010) Percutaneous cryoablation of renal masses >3 cm: efficacy and safety in treatment of 108 patients. *J Endourol* 24(8): 1255-1262.
  - 11) Uppot RN, Silverman SG, Zagoria RJ et Al. (2009) Imaging-guided percutaneous ablation of renal cell carcinoma: a primer of how we do it. *AJR*; 192: 1558-1570.
  - 12) Finley DS, Beck S, Box G et Al. (2008) Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Urol* 180(2):492-8.
  - 13) Laguna MP, Beemster P, Kumar P et Al. (2009) Perioperative morbidity of laparoscopic cryoablation of small renal masses with ultrathin probes: a European multicentre experience. *Eur Urol* 56(2):355-61.
  - 14) Weld KJ & Landman J. (2005) Comparison of cryoablation, radiofrequency ablation and high-intensity focused ultrasound for treating small renal tumours. *BJU International* 96, 1224-9.
  - 15) Heuer R, Gill IS, Guazzoni G et Al. (2010) A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol* 57(2):223-232
  - 16) Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG . (2008) Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol* 179(4), 1227-1234.
  - 17) Aron M, Kamoi K, Remer E, Berger A, Desai M, Gill I. (2010) Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. *J Urol* 183(3):889-95.
  - 18) Permpongkosol S, Link RE, Kavoussi LR et Al. (2006) Percutaneous computerized tomography guided cryoablation for localized renal cell carcinoma: factors influencing success. *J Urol* 176(5):1963-8.
  - 19) Weisbrod AJ, Atwell TD, Frank I et Al. (2010) Percutaneous cryoablation of masses in a solitary kidney. *AJR* 194: 1620-1625.
  - 20) Monish Aron, \*Kazumi Kamoi, Erick Remer, Andre Berger, Mihir Desai and Inderbir Gill. Laparoscopic Renal Cryoablation: 8-Year, Single Surgeon Outcomes. *J. Urol.* Vol. 183, 889-895, March 2010





# 8.

## La chirurgia nel paziente metastatico o recidivo



## 8. La chirurgia nel paziente metastatico o recidivo

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
8.1.- Nefrectomia citoriduttiva	Esiste un ruolo per la nefrectomia nel paziente metastatico ?	Pazienti con neoplasia renale metastatica alla diagnosi	Nihil
8.2.- Chirurgia delle metastasi polmonari	Esiste un ruolo per la metastasectomia polmonare ?	Pazienti con metastasi polmonari sincrone o metacrone, singola o multiple, associate o meno a malattia metastatica extrapolmonare	Nihil o terapia medica (immunoterapia o target)
8.3.- Chirurgia delle metastasi surrenaliche	Esiste un ruolo per la metastasectomia surrenalica ?	Pazienti con metastasi surrenalica sincrone o metacrona	Nihil o (target-teraphy)
8.4. - Chirurgia delle metastasi ossee	Esiste un ruolo per la metastasectomia ossea ?	Pazienti con metastasi ossee sincrone o metacrone	Nihil o (target-teraphy) gammaknife
8.5.- Trattamento delle metastasi cerebrali	Esiste un ruolo per la metastasectomia cerebrale ?	Pazienti con metastasi cerebrali sincrone o metacrone	Nihil o terapia medica (sorafenib 1 caso) + radioterapia
8.6.- Chirurgia delle metastasi pancreatiche	Esiste un ruolo per la metastasectomia pancreatiche ?	Pazienti con metastasi pancreatiche	Nihil o sunitinib
8.7.- Chirurgia delle metastasi epatiche	Terapia chirurgica delle metastasi epatiche	Pazienti con metastasi epatiche	Nihil o (target-teraphy)
8.8.- Chirurgia delle recidive loco-regionali (incluse adenomegalie)	Terapia chirurgica delle metastasi linfonodali	Pazienti con recidiva loco-regionale	Nihil o (target-teraphy)



# 8.1.

## Ruolo della nefrectomia citoriduttiva

### 8.1.1.

#### Analisi del contesto attuale.

La nefrectomia citoriduttiva (NC) consiste nella rimozione chirurgica della neoplasia renale, mediante nefrectomia radicale, in pazienti con malattia metastatica.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni
2. Sopravvivenza cancro-specifica
3. Morbilità chirurgica

### 8.1.2.

#### Descrizione delle evidenze disponibili.

Due studi prospettici randomizzati eseguiti dall'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC - trial 30 947) e dalla Southwest Oncology Group (SWOG - trial 8949), pubblicati nel 2001, hanno comparato la mediana di sopravvivenza di due gruppi di pazienti (NC versus NC + Interferon alfa).

Nello studio dell'EORTC eseguito tra il 1995 ed il 1998 sono stati randomizzati 83 pazienti (41 NC vs 42 NC+Ifn alfa) e la mediana di sopravvivenza nel gruppo sottoposto a NC è risultata di 17 mesi versus 7 mesi del gruppo sottoposto a terapia con Ifn alfa (HR 0.54; CI 0.31-0.94). [1]

Il trial SWOG ha randomizzato 241 pazienti (120 NC vs 121 NC + IFN alfa2b) e il beneficio in



sopravvivenza mediana è stato di 3 mesi (11.1 vs 8.1 mesi). Tale beneficio è risultato più evidente nel campione di pazienti con buona performance status (17.4 vs 11.7 mesi) rispetto a quelli con performance status scaduta (6.9 vs 4.8). [2]

In entrambi gli studi la randomizzazione non è stata eseguita sulla base di variabili predittive di sopravvivenza, (età, performance status, sedi di malattia metastatica). In uno studio che ha analizzato i risultati di entrambi i trials la mortalità perioperatoria associata alla Nefrectomia citoriduttiva è risultata pari a 1.5% e le complicanze chirurgiche perioperatorie pari a 20% di cui solo un 5% severe. [3]

Sebbene manchino trials prospettici randomizzati è da rilevare che la nefrectomia citoriduttiva laparoscopica rispetto alla NC open ha mostrato pari efficacia oncologica con significativa riduzione delle perdite ematiche (1134mL vs 148mL) e della degenza media (6.8 vs 3.6 giorni). [4]

Esistono diverse esperienze retrospettive che hanno evidenziato uno scarso beneficio della NC in categorie di pazienti con scarso performance status.

In uno studio retrospettivo su 418 pazienti le variabili con valore predittivo indipendente di sopravvivenza sono state: Differenziazione sarcomatoide (p=0.001; HR 1.875), ECOG performance status (p=0.001; HR 1.411), singola sede metastatica (0.001; HR 0.654), terapia sistemica (p=0.001; HR 0.656) e Grading (p=0.002; HR 1.376). [5]

In un altro studio retrospettivo del Texas Anderson Cancer Center, su 404 pazienti sottoposti a NC la mortalità perioperatoria nei pazienti ultrasessantacinquenni (età mediana 77.5) è risultata del 20.8% versus 1.1% nel restante campione (età mediana 57). [6]

Lo stesso gruppo, recentemente, ha proposto un modello predittivo costruito su un campione retrospettivo di 566 pazienti, basato su 7 variabili con valore prognostico indipendente (elevato valore di LDH, ipoalbuminemia, metastasi sintomatiche, metastasi epatiche, linfadenopatie retroperitoneali o sopradiaframmatiche e stadio clinico  $\geq T3$ ), con il quale è possibile stratificare la sopravvivenza globale: la sopravvivenza mediana nei pazienti con meno di 4 variabili alla diagnosi è stata di 22.7 mesi versus 12.2 mesi nel campione di pazienti con almeno 4 variabili presenti. [7]

Russo et al. hanno valutato retrospettivamente l'impatto della metastasectomia contestuale alla nefrectomia citoriduttiva in un campione di 61 pazienti rispetto a 30 pazienti sottoposti a NC (sola o associata a metastasectomia incompleta). Nonostante un evidente vantaggio in sopravvivenza mediana nel gruppo sottoposto a NC e metastasectomia completa (30 mesi versus 12 mesi) è piuttosto evidente che i due gruppi non siano omogenei per caratteristiche preoperatorie (maggiore incidenza di T4 e di malattia multimetastatica nel gruppo nel gruppo con ridotta sopravvivenza). [8]

Un paio di studi retrospettivi hanno confrontato la NC con la nefrectomia parziale citoriduttiva ed hanno mostrato outcome oncologici sovrapponibili in categorie di pazienti selezionati. Tuttavia, la sostanziale differenza tra i due campioni, sia in termini numerici, sia in termini di categorie di rischio, non permettono una corretta valutazione dei risultati. [9-10]

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	4	16	2	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce la nefrectomia citoriduttiva in caso di massa renale con metastasi e paziente in buone condizioni generali</b>				



## 8.1.3. Bibliografia.

1. Mickisch GHJ, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *The Lancet* 2001; 358: 966-970.
2. Flanigan RC, Salmon SE, 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; 345: 1655-1659.
3. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071-1046.
4. Eisenberg MS, MENG MV, Master VA et al. Laparoscopic versus Open Cytoreductive Nephrectomy in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *J Endourology* 2006; 20: 504-508.
5. Shuch B, La Rochelle JC, Wu J et al. Performance status and cytoreductive nephrectomy. *Cancer* 2008; 113: 1324-1331.
6. Kader KA, Tamboli P, Luongo P et al. Cytoreductive Nephrectomy in the Elderly Patient: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2007; 177: 855-861.
7. Culp SH, Tannir N, Abel EJ et al. Can We Better Select Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma for Cytoreductive Nephrectomy? *Cancer* 2010; 116: 3378-3388.
8. Russo P, Snyder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive Nephrectomy and Nephrectomy/Complete Metastectomy for Metastatic Renal Cancer. *The Scientific World Journal* 2007; 7: 768-778.
9. Capitanio U, Zini L, Perrotte P et al. Cytoreductive Partial Nephrectomy Does Not Undermine Cancer Control in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Population-Based Study *Urology* 2008; 72: 1090-1095.
10. Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M et al. Cytoreductive Nephron-Sparing Surgery Does Not Appear to Undermine Disease-Specific Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma *Cancer* 2007; 110: 2428-2433.





## 8.2. Chirurgia delle metastasi da carcinoma renale

### 8.2.1. Analisi del contesto attuale generale.

La diagnosi delle metastasi da carcinoma renale può essere contestuale alla diagnosi di carcinoma renale (metastasi sincrone) - circa il 25-30% dei pazienti affetti da carcinoma renale hanno già metastasi all'atto della diagnosi o fatta a distanza (metastasi metacrone) - il 40 % dei pazienti operati vanno incontro a metastatizzazione [1]. Le sedi più frequenti di metastasi sono i polmoni (70%), le ossa (30-40%), il fegato (20%), il surrene e il SNC [2,3]; metastasi più rare possono essere presenti nel pancreas, nella tiroide, nella colecisti, e nei muscoli; talora sono multiple [4,5]. La sopravvivenza mediana in pazienti con RCC metastatico non trattato è di circa 10 mesi [6], mentre la sopravvivenza a 5 anni va dallo 0% al 18% [7].

### 8.2.2. Metastasi polmonari

#### 8.2.2.1. Analisi del contesto attuale

I polmoni sono la sede più comune di metastasi da carcinoma renale [8]. In studi clinici la frequenza è del 37% [8], mentre in studi autoptici la presenza di metastasi giunge fino al 72-76% [9,10]. Molti reports della letteratura suggeriscono la terapia chirurgica, praticata per la prima volta da Barney e Churchill nel 1939 [11]. La metastasectomia polmonare può essere effettuata con una resezione cuneiforme, con una resezione segmentale o con resezioni maggiori (lobectomia o bilobectomia) [16].

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni.
2. Sopravvivenza mediana.
3. Morbilità perioperatoria



### 8.2.2.2. Descrizione delle evidenze

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare la sopravvivenza globale a 5 anni riportata in letteratura varia dal 31% al 61.5% (l'83.3% riportato da Chen [12] è statisticamente poco significativo perché riferito ad una casistica di soli 8 casi). La sopravvivenza mediana varia da 19 mesi a 73 mesi con una media di circa 35 mesi. La morbilità perioperatoria è del 10% circa. {Tabella 8.-1}

Valutazione dei fattori prognostici: Assouad [13], nella sua casistica comprendente 65 pazienti, ha classificato le metastasi polmonari in 4 sottogruppi: metastasi singole, metastasi multiple monolaterali, metastasi polmonari associate a metastasi di altri organi e metastasi bilaterali. La sopravvivenza a 5 anni non fu statisticamente differente nei 4 sottogruppi, ma fu significativamente influenzata dalla grandezza delle metastasi polmonari ( $P = 0.0018$ ) e dall'interessamento linfonodale ( $P = 0.0018$ ). Lo stesso Assouad nell'anno successivo [14] ha realizzato un confronto selettivo tra pazienti con metastasi polmonari e pazienti con metastasi polmonari associate a metastasi extrapolmonari con la conclusione che la chirurgia è indicata quando è possibile effettuare una resezione completa. L'indicazione alla chirurgia deve essere ben giustificata e il trattamento ideale include la resezione iterativa e nei pazienti con recidiva la possibilità dell'immunoterapia [12]. Tra i fattori prognostici studiati già in passato uno dei più importanti è l'epoca di comparsa delle metastasi: la differenza di comportamento tra metastasi sincrone (23 mesi sopravvivenza media) contro le metastasi metacrone (43 mesi sopravvivenza media) fu già segnalata da Cozzoli [2]. Nel lavoro di Hofmann [16] su 64 casi, i pazienti con metastasi sincrone avevano una prognosi peggiore di quelli con metastasi metacrone (nessuna sopravvivenza a 4 anni con una media di sopravvivenza di 15.3 mesi contro sopravvivenza a 5 anni del 43.7% e sopravvivenza media di 56.7 mesi delle metastasi metacrone ( $p = 0.033$ ). Nello stesso studio la sopravvivenza dei pazienti con metastasi solitaria fu del 54.7% a 5 anni con una mediana di 71.6 mesi; nei pazienti con metastasi multiple fu 29.8% con una media di 32.7 mesi ( $p = 0.02$ ). Nello studio di Murthy [17], effettuato su 417 pazienti con metastasi polmonari di cui 92 sottoposti a metastasectomia, il più forte fattore di rischio per la mortalità fu la resezione incompleta con una sopravvivenza dell'8% a 5 anni contro il 45% della resezione completa ( $p < 0.0001$ ); questo fattore era stato segnalato già in passato da Fourquier [20]; altri fattori di rischio desunti da questo studio sono la grandezza del nodulo ( $p = 0.0001$ ) e il numero di linfonodi interessati ( $p = 0.01$ ). In realtà la grandezza del nodulo metastatico, la radicalità della resezione polmonare, lo stato dei linfonodi all'epoca della nefrectomia erano i più importanti fattori prognostici per la sopravvivenza anche nello studio storico

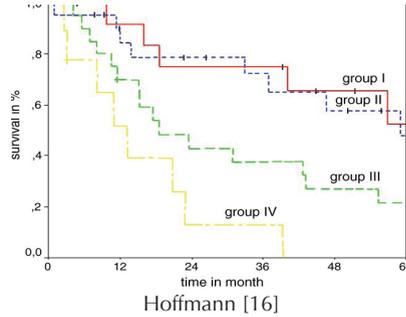
Tabella 8.-1

Autore	Sopravvivenza globale a 5 anni	Sopravvivenza media	Morbilità perioperatoria
Assouad 2007[13]	34.4% (37.2% resez.completa)	35 mesi	15.4%
Assouad 2008[14]	34.4% (32% meta extrapolmonari)	35 mesi (18 meta extrapolm.)	n.r.
Chen 2008 [12]	83.3% a 5 anni	73 mesi	0 (solo 8 casi)
Ferretti 2007[15]	29% a 5 anni	31 mesi	n.r.
Hofmann 2005 [16]	39.9% a 5 anni in R0(resezione completa) contro 0% in resezioni incomplete ( $p = 0.0006$ ) 46.6 mesi contro 13.3 mesi (R0 contro resezioni incomplete)	n.r.	
Murthy 2005 [17]	31% a 5 anni(42% in R0 contro 5% resezioni incomplete)	n.r.	10%
Piltz 2002 [18]	40% a 5 anni	43 mesi	10.7%
Winter 2010 [19]	61.5% a 5 anni	19 mesi senza meta,102 con meta linfonodali ( $p < 0.001$ )	6.4%

di Piltz [18] . L' International Registry of Lung Metastases, creato nel 1990 per raccogliere le meta-analisi effettuate su pazienti provenienti da studi americani ed europei, ha identificato 3 parametri con significato prognostico : resecabilità (intesa come possibilità di effettuare una resezione completa, R0), DFI (intervallo tra chirurgia della malattia primitiva e metastasectomia) e il numero di metastasi. Hofmann [16] sulla base di questi fattori prognostici ha classificato i pazienti in 4 gruppi.

- Gruppo I: resecabile, nessun fattore di rischio (DFI > 36 mesi e metastasi singola)
- Gruppo II: resecabile, un fattore di rischio (DFI < 36 mesi o metastasi multiple)
- Gruppo III: resecabile, due fattori di rischio (DFI < 36 mesi e metastasi multiple)
- Gruppo IV: non resecabile

La sopravvivenza a 5 anni fu 52.5% (mediana 75.2 mesi), 48.2% (59.0 mesi), 21.5% (35.0 mesi) e 0% (13.3 mesi) rispettivamente per i gruppi I, II, III and IV. Le differenze furono statisticamente altamente significative (p = 0.0003) [16]



Murthy [17] propone un accurato studio TC polmonare e mediastinico preoperatorio (uguale a quello dei pazienti con tumore primitivo del polmone), sottolineando che l'interessamento linfonodale impatta fortemente sulla sopravvivenza. Dallo studio di Murthy si evince inoltre che il numero di noduli metastatici interferisce sulla possibilità di eseguire una resezione radicale (con meno di tre noduli metastatici la possibilità di una resezione completa supera l'80%; contrariamente, se sono stati diagnosticati sei o più noduli le possibilità di una resezione incompleta superano l'80% (p < 0.0001), tenendo conto che la radicalità della resezione delle metastasi è uno dei fattori più importanti per la sopravvivenza.

Generalmente durante la metastasectomia polmonare vengono rimossi solo i linfonodi grossi o sospetti, mentre la dissezione linfonodale sistematica non viene di solito effettuata. In uno studio retrospettivo, statisticamente interessante, effettuato recentemente su 110 casi da Winter [19] viene confermato, in analisi multivariata, che i pazienti con metastasi linfonodali hanno una sopravvivenza media più breve di quelli senza metastasi linfonodali (19 vs 102 mesi, p < 0.001) e che la linfadenectomia può essere associata con una migliore sopravvivenza. In realtà il valore della linfadenectomia sistematica per le metastasi polmonari era stato già recentemente segnalato [21-23].

Conclusioni : La grandezza delle metastasi, l'interessamento linfonodale mediastinico, la possibilità di praticare una resezione completa della metastasi (R0), l'epoca di comparsa delle metastasi (metacrone meglio che sincrone) e l'associazione con altre metastasi (solitarie meglio che multiple) sono i fattori prognostici più significativi riportati in letteratura.

Raccomandazioni				
qualità globale delle evidenze		MOLTO BASSA		
bilancio beneficio/rischio		INCERTO		
Votazione	0	8	12	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la metastasectomia polmonare se non in casi selezionati</b>				

## 8.2.3. Metastasi epatiche

### 8.2.3.1. Analisi del contesto attuale

Le metastasi epatiche da carcinoma renale si verificano nel 30-40% dei casi [24]. Benché la resezione delle metastasi epatiche sia regolarmente praticata, i risultati della letteratura sono sparsi e i criteri di selezione per questo trattamento non sono ancora ben codificati [25].

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni.
2. Sopravvivenza mediana.
3. Morbilità perioperatoria

### 8.2.3.2. Descrizione delle evidenze

I dati provenienti dalla letteratura più recente indicano che nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica per carcinoma renale la sopravvivenza globale a 5 anni riportata in letteratura varia dal 26% al 62.2%. La sopravvivenza mediana varia da 26 mesi a 142 mesi. La morbilità perioperatoria è del 30% circa. {Tabella 8,2}

La resezione epatica può essere effettuata con tecniche diverse: resezione cuneiforme, segmentectomia, emiepatectomia, emiepatectomia estesa [29].

Valutazione dei fattori prognostici : Nel lavoro di Alves [27] un fattore prognostico significativo è l'intervallo fra nefrectomia e diagnosi della metastasi: se superiore a 24 mesi la sopravvivenza è migliore rispetto alla comparsa precedente ai 24 mesi ( $P=0.05$ ); nello stesso studio pazienti sottoposti a epatectomia curativa sopravvivono più a lungo di pazienti sottoposti ad epatectomia palliativa (margini positivi, concomitanti metastasi polmonari) ( $P=0.001$ ), e si è avuta maggiore sopravvivenza per lesioni epatiche < 50 mm comparati con lesioni > 50 mm ( $P=0.006$ )

Nel lavoro di Thelen [25] in analisi univariata la sede del tumore primario ( $P = 0.013$ ), l'intervallo

Tabella 8.-2

Autore	Sopravvivenza a 5 anni	Sopravvivenza mediana	Morbilità perioperatoria
Adam 2006 [26]	38%	36 mesi	
Alves 2003 [27]	26% a 3 anni	26 mesi	32%
O' Rourke 2007 [28]	38.7%	46 mesi	
Thelen 2007 [25]	38.9%	46 mesi	
Staehler 2010 [29]	62.2% contro 29.3 nei pazienti non operati, $P = 0.003$	142 mesi contro 27 mesi nei pazienti non operati $P = 0.003$	
Lendoire 2007[30]	30%	38 mesi	1.8%
Aloia 2006[31]	26%	36 mesi	32%
Stief 1997 [32]	n.r.	16 mesi	31% mortalità 15 % morbilità

disease-free (P = 0.012), e i margini di resezione (P = 0.008) mostrano influenza significativa sulla sopravvivenza a lungo termine, mentre in analisi multivariata solo i margini di resezione rappresentano un indipendente fattore prognostico. Nello studio di Staehler [29] in cui vengono valutati 88 pazienti divisi in 2 gruppi (68 operati e 20 che rifiutarono l'intervento utilizzati come gruppo di controllo), in riferimento all'epoca di comparsa delle metastasi, in caso di metastasi metacrone la sopravvivenza media fu 155 mesi (133-175 95% CI) paragonata a 29 mesi (25-33 95% CI) nel gruppo controllo (P = 0.001). In questo studio viene introdotto un nuovo fattore prognostico, il grado istologico di malignità: nel RCC di basso grado la sopravvivenza media fu di 155 mesi (123-187 95% CI) paragonata ai 29 mesi (8-50 95% CI) del gruppo di controllo (P = 0.0036) mentre nel RCC di alto grado con metastasi sincrone non ci fu beneficio dalla chirurgia.

Anche nel lavoro di Lendoire [30] l'analisi univariata e multivariata dei fattori prognostici dimostra che l'origine del tumore primitivo, la presentazione metacrona delle metastasi e la resezione radicale (R0) sono importanti fattori predittivi di sopravvivenza a lungo termine, mentre l'età, l'intervallo libero di malattia, il numero delle metastasi, la localizzazione unilaterale o bilaterale della malattia e il tipo di resezione epatica praticata non modificano la prognosi. Aloia [31] ribadisce la valenza di alcuni fattori prognostici come la presentazione delle metastasi > 24 mesi dopo la nefrectomia, il diametro delle metastasi <5 cm (P = 0.066) e la resezione epatica con margini negativi (R0): quest'ultimo è il solo potenziale fattore prognostico di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con metastasi epatiche (P = 0.16). La selezione del paziente è cruciale per ogni trattamento e continua a rappresentare una sfida per la resezione epatica nei pazienti metastatici [28]

Conclusioni: la radicalità della resezione della metastasi (R0), l'intervallo tra nefrectomia e comparsa della metastasi e soprattutto se la metastasi è sincrona o metacrona sono i fattori prognostici più significativi ai fini della sopravvivenza. Altri fattori meno importanti, con risposte statisticamente non sempre significative sono la grandezza della metastasi, la sede e il grado di malignità istologica.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	0	13	7	0
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di trattare le metastasi epatiche quando possibile</b>				

## 8.2.4.

### Metastasi ossee.

#### 8.2.4.1. Analisi del contesto attuale

Le metastasi ossee solitarie hanno un'incidenza variabile dallo 0.7 al 2% [33]. Solo il 2.5% dei pazienti con metastasi ossea da RCC hanno metastasi solitaria. Le metastasi ossee da RCC sono fortemente vascolarizzate ed in alcune sedi (particolarmente la colonna vertebrale), allo scopo di ridurre le perdite ematiche, è utile far precedere l'intervento dall'angiografia e dall'embolizzazione pre-operatoria [34,35]

## Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni.
2. Sopravvivenza mediana.
3. Morbilità perioperatoria

### 8.2.4.2. Descrizione delle evidenze

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia ossea per carcinoma renale la sopravvivenza globale a 5 anni riportata in letteratura varia dall'11% al 55% a 5 anni. La morbilità perioperatoria è del 3% circa. [Tabella 8.-3]. La variabilità di questi dati e della stessa oscillazione anche nella letteratura precedente dipende dal fatto che alcuni considerano la sopravvivenza dalla nefrectomia ed altri dal trattamento della metastasi [33].

Autore	Sopravvivenza globale	Morbilità e Mortalità
Althausen 1997 [36]	55% a 5 anni (35 pz)	n.r.
Baloch 2000 [33]	13% a 5 anni (25 pz)	1.8% minori
Fuchs 2005 [37]	23% a 5 anni (60 pz)	n.r.
Lin 2007 [38]	11% a 5 anni (295 pz)	5% mortalità, 5% maggiori complicanze (Embolizzazione preliminare nel 54%)

Gli interventi praticati sono : curettage con cementazione o apposizione di fissatori interni, resezione "en bloc", chiodatura a cielo coperto, amputazione o altri trattamenti. Lo scopo di questi interventi, benché palliativi, è di dare al paziente una riduzione del dolore e una ripresa della funzione.

La sede delle metastasi influenza la sopravvivenza, nel senso che pazienti con metastasi alle estremità hanno una sopravvivenza migliore di quelli con metastasi allo scheletro assiale ( $P < 0.02$ ) [36]. Secondo lo stesso autore il lungo intervallo libero tra nefrectomia e prima metastasi influenza marcatamente la sopravvivenza ( $P < 0.0007$ ). La metastasi solitaria è un fattore prognostico significativo di migliore sopravvivenza ( $P < 0.05$ ) [36], ( $P < 0.0001$ ) [38] Anche Baloch [33] segnala migliore sopravvivenza nel gruppo con metastasi metacrone. Solo nel lavoro di Fuchs [37] su 60 pazienti con metastasi solitaria i pazienti di sesso maschile hanno avuto sopravvivenza migliore di quelli di sesso femminile ( $P < 0.0075$ ). Nel lavoro di Lin [38] il sottotipo istologico a cellule chiare ha mostrato migliore sopravvivenza ( $P < 0.0001$ ).

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	16	4
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la metastasectomia ossea se non in casi selezionati</b>				

## 8.2.5.

### Metastasi nel Sistema Nervoso Centrale.

#### 8.2.5.1. Analisi del contesto attuale

Il SNC è sede di metastasi da RCC in una percentuale variabile dal 4 al 17% [39]. La sopravvivenza media dei pazienti con metastasi cerebrali da RCC non trattati è di circa 3-4 mesi [40].

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni.
2. Sopravvivenza mediana.
3. Morbilità perioperatoria

#### 8.2.5.2. Descrizione delle evidenze

Nei pazienti sottoposti a trattamento locale per metastasi cerebrale da carcinoma renale la sopravvivenza globale a 5 anni riportata in letteratura è del 12% e la sopravvivenza mediana varia da 9.5 a 21.4 mesi {Tabella 8.-4}

Gli interventi praticabili per il trattamento delle metastasi cerebrali sono: Craniotomia con escissione chirurgica, trattamento stereotassico radio-chirurgico (SRS o GKS), Radio Terapia Whole Brain (cosiddetto bagno encefalico o trattamento esteso), craniotomia + trattamento stereotassico. Marko [41] nel suo studio dimostra che i pazienti con metastasi cerebrali da RCC, identificati incidentalmente, trattati con SRS precocemente in monoterapia ottengono una percentuale di sopravvivenza ( $21.46 \pm 10.08$  mesi, media 12.58 ) simile ai pazienti trattati con altre terapie più invasive.

Tabella 8.-4

Autore	Sopravvivenza globale	Morbilità e Mortalità
Marko 2010 [41]	$21.46 \pm 10.08$ mesi	
Shuch 2008 [42]	10.7 mesi 5 anni 12%	
Shuto 2006 [43]	9.5 mesi (0.1–44.0)	0%

La media di sopravvivenza dei pazienti trattati con altre terapie era stata 15.87 mesi [41]. Shuch nella sua revisione che riporta la più grande casistica retrospettiva in cui vengono raccolte tutte le tecniche utilizzate per il trattamento delle metastasi cerebrali da tumori renali riferisce che i pazienti con metastasi solitaria hanno minore facilità a sviluppare recidiva locale mentre i pazienti con metastasi multiple vanno incontro a rapida progressione locale (fattore prognostico indipendente) [42]. Lo studio retrospettivo di Shuto [43] analizza il volume del tumore e dell'edema peritumorale prima e dopo il trattamento con GKS attraverso la RMN. Gli effetti sulla crescita tumorale furono completa remissione (scomparsa completa del tumore) in 46 casi (34.8%), remissione parziale (riduzione del tumore del 25%) in 36 casi (27.3%), nessuna risposta (al controllo uguale) in 27 (20.5%) e progressione in 23 casi (17.4%). Le metastasi cerebrali da tumore del rene sono spesso associate ad un notevole edema peritumorale, causa dei sintomi neurologici. Il controllo dell'edema peritumorale da GKS non è stato mai prima descritto. In questo lavoro che riporta in tabella la più completa revisione della letteratura sulla GKS delle metastasi cerebrali da tumore del rene si sottolinea l'efficacia, raramente segnalata, sull'edema peritumorale. La percentuale di risposta completa alla valutazione RMN è relativamente bassa, ma il controllo della crescita tumorale è alto. La GKS dovrebbe essere utilizzata come modalità di trattamento iniziale, anche in pazienti con metastasi multiple. La ripetizione del trattamento è raccomandata per le recidive a causa della scarsa sensibilità della metastasi da RCC alla radioterapia convenzionale [43].

### Raccomandazioni

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>0</b>
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di non eseguire la radioterapia stereotassica se non in casi selezionati</b>				

## 8.2.6.

### Metastasi pancreatiche.

#### 8.2.6.1. Analisi del contesto attuale

Le metastasi pancreatiche da RCC sono molto rare, ma frequentemente sono la sola sede metastatica e di solito si verificano dopo molti anni dalla nefrectomia (media 8, da 1 a 32 anni) [44]. La maggior parte dei pazienti è asintomatica (77.8%) [4].

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni.
2. Sopravvivenza mediana.
3. Morbilità perioperatoria

#### 8.2.6.2. Descrizione delle evidenze

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia pancreaticata per carcinoma renale con questi criteri la sopravvivenza globale a 5 anni riportata in letteratura varia dal 64 % all'88% e la sopravvivenza mediana è di circa 75 mesi. La morbilità perioperatoria (sanguinamento, fistole, infezioni ferita) è intorno al 45%. {Tabella 8.-5}

L'indicazione all'intervento è la completa rimozione della metastasi con il massimo risparmio anatomico e funzionale del pancreas. Il trattamento chirurgico deve essere escluso in presenza di malattia extrapancreatica. I tipo di interventi praticati per l'asportazione delle metastasi pancreatiche sono stati: pancreasectomia distale, enucleazione della metastasi, duodenopancreasectomia, pancreasectomia totale

Autore	Sopravvivenza globale	Morbilità e Mortalità
Sellner 2006 [44]	64% nelle solitarie e 78% nelle multiple a 5 anni	
Tanis 2009 [45]	72.6 % a 5 anni	
Volk 2009 [46]	75 mesi (40-109)	42.8%
Zerbi 2008 [4]	88% a 5 anni 44 mesi	47.8%

e pancreasectomia intermedia

Nell'analisi dei fattori prognostici la malattia extrapancreatica è un fattore di rischio indipendente per la recidiva, ma non ha nessun significativo impatto sulla sopravvivenza globale [45]. Un fattore prognostico è rappresentato dalla presenza di metastasi solitarie o metastasi multiple (111 contro 49 mesi di sopravvivenza), statisticamente significativo ( $p = 0.04$ ). L'altro fattore prognostico è la grandezza delle metastasi nel senso che pazienti con metastasi  $< 2.5$  cm hanno, dopo resezione, sopravvivenza migliore (100 mesi) rispetto a quelli con metastasi  $> 2.5$  cm (44 mesi). La differenza fra i due gruppi fu statisticamente significativa ( $p = 0.01$ ), dato non confermato da tutti [46]. Nello studio di Zerbi i pazienti con metastasi pancreatiche da RCC furono a rischio favorevole per una resezione anche in presenza di altre sedi metastatiche o di malattia pancreaticata multifocale. In questo lavoro furono inseriti 36 casi (23 operati e 13 non operati per malattia localmente molto avanzata o malattia extrapancreatica): in quelli non operati la sopravvivenza a 5 anni fu del 47%, con sopravvivenza media di 27 mesi ( $P = .02$ ) [4].

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		SFAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la metastasectomia pancreaticai</b>				

## 8.2.7.

### Metastasi surrenaliche.

#### 8.2.7.1. Analisi del contesto attuale

L'incidenza autoptica di metastasi surrenalica è del 6–29%, ma la diagnosi clinica delle metastasi surrenaliche solitarie avviene solo nel 2% (media 1.2-10%) dei pazienti affetti da RCC [47,48]. I dati qui riferiti sono relativi solo alle metastasi metacrone.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale a 5 anni.
2. Sopravvivenza mediana.
3. Morbilità perioperatoria

#### 8.2.7.2. Descrizione delle evidenze

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia surrenalica per metastasi metacrona da carcinoma renale la sopravvivenza globale a 5 anni riportata in letteratura varia dal 40% al 75% e la sopravvivenza mediana varia da 45 a 57 mesi. {Tabella 8.-6}

Antonelli [47] su 45 casi di metastasi surrenaliche (14 metacrone), estrapolate da uno studio su 1179 pazienti con RCC dove l'incidenza di metastasi surrenalica totale fu del 3.7% (sincrona nel 2.7% e metacrona nell' 1.0%), riporta che in pazienti con metastasi surrenalica isolata (sincrona in 14, metacrona in 13) confrontati con pazienti con metastasi multiple (18 casi, tutti sincroni) la migliore sopravvivenza del primo gruppo è statisticamente significativa ( $P < 0.001$ ), dato già riportato da Kuczyk [49] nello studio della sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia (13.8 anni nei casi di metastasi isolata contro 11.7 anni

**Tabella 8.-6**

Autore	Sopravvivenza globale	Morbilità e mortalità
Antonelli 2006 [47]	45.8 mesi dopo metastasectomia	n.r.
Kuczyk 2005 [49]	a 5 anni 50%,media 4.8 anni	n.r.
Bonnet 2008 [50]	D.F.S. 87% dopo 39 mesi	n.r.
Siemer 2004 [48]	5 anni : 75 %	n.r.
Lau 2003 [51]	Sopravvivenza media 3.9 anni	0 %
Moinzadeh e Gill 2005 [52]	A 5 anni 40%	0%

nei casi di associazione ad altre metastasi). Nel lavoro di Antonelli l'intervallo medio tra il trattamento del RCC e la diagnosi di metastasi surrenalica fu di 30.6 (8-73) mesi. L'incidenza di metastasi metacrona fu rispettivamente 0.4% (3/657) e 3.5% (10/285) nello stadio I e nello stadio III della malattia con ampia variabilità della latenza nella diagnosi (8-73 mesi). Ciò conferma come recentemente riportato da Stephenson [53] che questi pazienti necessitano di un follow-up TC molto lungo soprattutto negli stadi avanzati, ma anche negli stadi iniziali. Lau [51] in uno studio su 11 casi di metastasi surrenaliche contro laterali segnala il lungo intervallo di tempo di comparsa della metastasi dalla nefrectomia, in media 5.2 anni (da 0.8 a 9.2 anni). Lo studio di Bonnet [50] dimostra, su una casistica limitata a 8 casi, che le metastasi metacrona possono essere trattate in pazienti selezionati anche con tecnica laparoscopica, con buoni risultati in termini di sopravvivenza globale e disease free survival. In realtà l'approccio laparoscopico alle masse surrenaliche maligne era stato già esplorato da Moinzadeh e Gill [52] che avevano riportato la loro esperienza su 31 casi di cui 13 a partenza renale. La sopravvivenza cancro-specifica ad un follow-up medio di 42 mesi era stata del 53%; la sopravvivenza globale a 5 anni fu del 40%. 7 pazienti sul totale di 31 ebbero recidiva locale (23%) e in questi casi la sopravvivenza fu la peggiore (p <0.016)

**Raccomandazioni**

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MOLTO BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	8	8	2	2
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di resecare le metastasi surrenaliche</b>				

**8.2.8.**

**Altre sedi metastatiche.**

In letteratura sono segnalate rare metastasi da carcinoma renale in sedi diverse : apparato genitale (ovaio, cervice uterina, vagina, prostata, testicolo,pene), tessuti molli (testa e collo, dita), vescica (sottomucoso), lingua, mammella, cuore, cute, stomaco, parotide, colecisti, tiroide, ghiandola sottomascellare, tonsille, palato, occhio, palpebra,colon,fossa nasale,laringe, muscolo psoas, ipofisi. I trattamenti praticati che vanno dall'escissione chirurgica,quando possibile, al trattamento medico (interferone,interleuchina,target) non sono valutabili essendo tutti case report. Un caso a parte sono le metastasi che si verificano sulle porte laparoscopiche: in letteratura sono riportati 20 casi,di solito associati ad alto grado sec. Fuhrman e a morcellazione del pezzo [54].

## 8.2.9. Bibliografia.

1. Matveev VB, Gurarii LL, Began-Bogatskii KM. Surgical treatment of late metastases of kidney cancer. *Urol Nefrol (Mosk)* 1999;2:51–52.
2. Cozzoli A, Milano S, Canarini G, Zanotelli T, Cosciani Cunico S. Surgery of lung metastases in renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75 (4): 445–7
3. Kollender Y, Bickels J, Price WM, et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000;164:1505–1508
4. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1161–1168
5. Talarico F, Buli P, Iusco D, Sangiorgi A, Jovine E. Synchronous nephrectomy and right hepatectomy for metastatic chromophobe renal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Chir Ital.* 2007;59(2):257–261
6. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978;120:148–52
7. Heinzer H, Huland E, Huland H. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value of immunotherapy compared with surgery of metastases. *Urologe A* 2000;39:356–61
8. Sivaramakrishna B, Gupta NP, Wadhwa P, et al. Pattern of metastases in renal cell carcinoma: a single institution study. *Indian J Cancer* 2005;42:173–7
9. Weiss L, Harlos JP, Torhost J, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988;114:605–12
10. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48:1487–91
11. Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung: cured nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939;42:269–76.
12. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 7 (2008) 825–828
13. Assouad 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
14. Assouad J., Banu E., Brian E., Pham D-N-M, Dujon A., Foucault C., Riquet M. Strategies and outcomes in pulmonary and extrapulmonary metastases from renal cell cancer. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 33 (2008) 794–798
15. Ferretti S, Fornia S, Ampollini L, Rusca M, Salsi P, Vaglio A, Cortellini P. Lung metastasectomy in patients with renal cell cancer (RCC). A 17-year experience in Parma Hospital. *Acta Biomed* 2007;78:41–45
16. 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
17. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, Mlackstone EH. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996–1003
18. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastasis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (4): 1082–7
19. Winter H., Meimarakis G., Angele M. K., Hummel M., Staehler M., Hoffmann R.-T., Hatz R. A. Löhe F. Tumor Infiltrated Hilar and Mediastinal Lymph Nodes are an Independent Prognostic Factor for Decreased Survival After Pulmonary Metastasectomy in Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol* Vol. 184, 1888–1894, November 2010
20. Fourquier P, Regnard JE, Rea S, Levi JE, Levasseur P. Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:17–21
21. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T et al: Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1653.



22. Loehe F, Kobinger S, Hatz RA et al: Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 225.
23. Ercan S, Nichols FC 3rd, Trastek VF et al: Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 1786.
24. Ritchie AWS, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol* 1983;10:390-400.
25. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg* 31:802-807(2007)
26. Adam R, Chiche L, Aloia T et al Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1, 452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 244:524-535(2006)
27. Alves A, Adam R, Majno P et al Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* 10:705-710(2003)
28. O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S et al Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol* 15(1):207-218(2007)
29. Staehler M.D., Kruse J., Haseke N., Stadler T., Roosen A., Karl A., Stief C. G., Jauch K.W., Bruns C. J. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis *World J Urol* (2010) 28:543-547
30. Lendoire J., Moro M., Andriani O., Grondona J., Gil O., Raffin G., Silva J., Bracco R., Podestà G., Valenzuela C., Imvertarza O., Pekolj J., De Santibanes E. Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina *HPB*, 2007; 9: 435-439
31. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-6
32. Stief CG, Jahne J, Hagemann JH, Kuczyk M, Jonas U Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. *J Urol* 158:375-377(1997)
33. Baloch KG, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM: Radical surgery for the solitary bony metastasis from renal-cell carcinoma. *J Bone Joint Surg* 82B:62-67, 2000.
34. Sun S, Lang EV Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:263-9
35. Layalle I, Flandroy P, Trotteur G, Dondelinger RF. Arterial embolization of bone metastases: is it worthwhile? *J Belge Radiol* 1998;81:223-5.
36. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ: Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma *Cancer* 80:1103-1109, 1997
37. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 431:187-92
38. Lin P.P., Mirza A.N., Lewis V.O., Cannon C.P., Tu S.-M., Tannir N.M., Yasko A.W. Patient Survival After Surgery for Osseous Metastases from Renal Cell Carcinoma *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:1794-801
39. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford D. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control *J Neurosurg* 2003;98:342-9
40. Decker DA, Decker VL, Herskovic A, Cummings GD. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984;2:169-73.
41. Marko N.F., Angelov L., Toms S. A., Suh J.H., Chao S.T., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Weil R.J. Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases *World Neurosurg* 2010; 73(3): 186-193
42. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabinavar FF, Pantuck AJ, Belldgrun AS. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival *Cancer* 2008 Oct 1;113(7):1641-8
43. Shuto T, Inomori S, Fujino H, Nagano H. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma *J Neurosurg* 2006; 105:555-60
44. Sellner F, Tykalsky N, De Santis M, et al. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:75-85
45. Tanis P.J., Van der Gaag N.A., Busch O.R.C., Van Gulik T.M., Gouma D.J. Systematic review of pancreatic





- surgery for metastatic renal cell carcinoma *British Journal of Surgery* 2009; 96:579–592
46. Volk A., Kersting S., Konopke R., Dobrowolski F., Franzen S., Ockert D., Grützmann R., Saeger H.D., Bergert H. Surgical Therapy of Intrapancreatic Metastasis from Renal Cell Carcinoma *Pancreatology* 2009; 9:392–397
  47. Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single centre experience of 45 patients. *BJU Int* 2006 97:505–508
  48. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004 171(6 Pt 1):2155–2159
  49. Kuczyk M., Wegener G., Jonas U. The Therapeutic Value of Adrenalectomy in Case of Solitary Metastatic Spread Originating from Primary Renal Cell Cancer *European Urology* 48 (2005) 252–257
  50. Bonnet S., Gaujoux S., Leconte M., Thillois J.M., Tissier F., Dousset B. Laparoscopic Adrenalectomy for Metachronous Metastasis from Renal Cell Carcinoma *World J Surg* 2008 32:1809–1814
  51. Lau WK, Zincke H, Lohse CM et al. Contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma: treatment, outcome and a review. *BJU Int* 2003 91:775–779
  52. Moinzadeh A, Gill IS. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. *J Urol* 2005 173:519–525
  53. Stephenson 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. Castillo O.A., Vitagliano G., Diaz M., Sanchez-Salas R. Port-Site Metastasis after Laparoscopic Partial Nephrectomy: Case Report and Literature Review *J Endourol* 2007 Vol 21, 4, 404-407





## 8.3. Chirurgia delle recidive locoregionali

### 8.3.1. Analisi del contesto attuale.

Alcune ripresentazioni loco regionali di malattia sono tecnicamente suscettibili di reseccabilità chirurgica.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza malattia-specifica
2. Sopravvivenza globale.
3. Morbilità globale

### 8.3.2. Descrizione delle evidenze.

#### 8.3.2.1. Risultati oncologici.

È disponibile un'evidenza [1] che riporta di un beneficio clinico della chirurgia della recidiva linfonodale dopo nefrectomia radicale associata a una sopravvivenza libera da malattia di 9 mesi e a una sopravvivenza malattia-specifica di 30 mesi, apparentemente sovrapponibile al beneficio che si ottiene con la chirurgia della singola metastasi da carcinoma renale in altra sede e apparentemente superiore al beneficio della resezione contestuale a nefrectomia di malattia linfonodale retroperitoneale.



### 8.3.2.2. Fattori prognostici.

È disponibile un'evidenza [2] che riporta di tre fattori di rischio associati alla recidiva locale: stato dei margini chirurgici, dimensioni della recidiva e componente sarcomatoide nella malattia. La stima della libertà da recidiva (recurrence-free survival) e della sopravvivenza malattia-specifica è di 11 e di 61 mesi. La sopravvivenza malattia-specifica è risultata rispettivamente di 111, 40 e 8 mesi a seconda che siano presenti nessuno, uno o più di un fattore.

### 8.3.2.2. Terapie integrate

Un trattamento integrato con farmaci tirosinkinasi-inibitori è stato sperimentato e non si è associato a un aumento della morbilità chirurgica [3, 4].

Raccomandazioni				
qualità globale delle evidenze		MOLTO BASSA		
bilancio beneficio/rischio		INCERTO		
Votazione	1	19	0	0
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<ul style="list-style-type: none"><li>• Si suggerisce di eseguire la terapia chirurgica della recidiva locoregionale: il beneficio clinico è paragonabile a quello ottenibile con altre resezioni metacrone di malattia metastatica di carcinoma a cellule renali.</li><li>• Alcuni fattori di malattia, volume, stato dei margini e componente sarcomatoide, sono predittivi del risultato oncologico.</li><li>• Questo setting di malattia è idoneo per l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare; non si è registrata una maggiore incidenza di eventi avversi nella chirurgia di asportazione della recidiva dopo induzione con farmaci tirosinkinasi-inibitori.</li></ul>				

## 8.3.3. Bibliografia

- 1) Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma following nephrectomy. J Urol. 2008 Jul;180(1):99-103; discussion 103. Epub 2008 May 15.
- 2) Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol. 2009 May;181(5):2044-51. Epub 2009 Mar 14.
- 3) Beldegrun AS, Klatter T, Shuch B, LaRochelle JC, Miller DC, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbavar FF, Dekernion JB, Pantuck AJ. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2457-63.
- 4) Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, Wood CG. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. Urol. 2008 Jul;180(1):94-8. Epub 2008 May 15.



# 9. Radioterapia





## 9. RADIOTERAPIA

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
9.1.- Radioterapia adiuvante	Qual è il ruolo della radioterapia adiuvante dopo nefrectomia	Pazienti con malattia localmente avanzata e/o margini positivi e/o linfonodi positivi (pN+) dopo nefrectomia	nihil
9.2.-Radioterapia palliativa	Qual è il ruolo della radioterapia nel tumore renale con recidiva loco regionale/metastatico	Pazienti con recidiva loco regionale/metastasi	nihil/terapia medica





# 9.1.

## Radioterapia adiuvante dopo nefrectomia

La radioterapia postoperatoria è stata proposta in presenza di fattori prognostici di recidiva locale sul pezzo operatorio di nefrectomia.

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. sopravvivenza libera da ripresa locale di malattia
2. sopravvivenza globale
3. complicanze acute e tardive CTC-AE

### 9.1.2.

#### Descrizione delle evidenze disponibili.

Gli studi clinici che hanno esplorato il ruolo della irradiazione post-operatoria della loggia di nefrectomia sono oggetto di una recente meta-analisi [1]. Sette delle 3048 pubblicazioni pertinenti identificate dagli autori sono esaminate nel dettaglio poiché rispondenti ai criteri di ricerca per un totale di 735 pazienti, ma solo due sono i trials clinici prospettici randomizzati [2,3]. Sei di queste pubblicazioni risalgono a prima del 2000 (di cui due a prima del 1990), la più recente è del 2006 [4-8]. L'indicazione ad una irradiazione post-operatoria era dovuta alla presenza di uno o più dei seguenti fattori alla analisi anatomopatologica del pezzo operatorio: presenza di margini chirurgici o di linfonodi positivi, infiltrazione della vena cava, malattia ad alto grado di malignità istologica. Gli end-points analizzati sono stati: il controllo loco-regionale, la sopravvivenza libera da malattia e l'overall survival. Sebbene in termini di controllo loco-regionale la radioterapia post-operatoria si sia dimostrata associata ad una diminuzione significativa del rischio di sviluppare una recidiva locale (odds ratio di 0,47, CI 0,33 – 0,68), ciò non si è tradotto in un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia né di overall survival. Da notare che i due studi randomizzati hanno concluso per un'assenza di beneficio della RT postoperatoria anche in termini di controllo loco-regionale.



Le tecniche di irradiazione impiegate nei sette trials oggetto della meta-analisi sono da considerarsi non ottimali (= pianificazione bidimensionale senza supporto di immagini CT, utilizzazione di fasci di Cobalto60, dosi totali insufficienti) e ciò spiega un tasso di tossicità gastro-intestinali e epatiche elevato anche se non statisticamente differente nei due bracci confrontati. L'assenza di benefici della irradiazioni postoperatoria dopo nefrectomia negli studi analizzati non può che concludere per una mancanza di prove della sua efficacia. Il giudizio deve però tener conto di una sostanziale inadeguatezza delle tecniche di RT impiegate in tali studi. Non sono al momento attuale disponibili risultati di trials clinici riferibili a tecniche di irradiazione più moderne ma solo case reports.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la radioterapia adiuvante</b>				

### 9.1.3. Bibliografia

- [1] Tunio MA, Hasmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2010, 21; 1839-1845.
- [2] Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernefroma: a clinical trial. *Br J Urol* 1973, 45; 258-269.
- [3] Kjaer M, Iversen P, Hvidt V et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. A study by Copenhagen Renal Cell Cancer Study Group. *Scand J Urol Nephrol* 1987, 21; 285-289.
- [4] Ulutin HC, Aksu G, Fayda M et al. The value of postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma : a single institution experience. *Tumori* 2006, 92; 202-206.
- [5] Safwat A, Shouman T, Hamada E et al. Postoperative radiotherapy improves disease free but not overall survival in high risk cell carcinoma patients. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2000, 12; 17-22.
- [6] Makarewicz R, Zarzycka M, Kulinska G et al. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma* 1998, 45; 380-383.
- [7] Kao G, Malkowicz SB, Whittington R et al. Locally advanced renal cell carcinoma: low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy with CT. *Radiology* 1994, 193; 725-730.
- [8] Stein M, Kuten A, Halperin J et al. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radiother Oncol* 1992, 24; 41-44.



## 9.2. Radioterapia della recidiva locoregionale o della metastasi

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. sopravvivenza libera da ripresa locale di malattia
2. sopravvivenza globale
3. complicanze acute e tardive

### 9.2.1.

#### Analisi del contesto attuale e descrizione delle evidenze disponibili.

I tumori del parenchima renale sono stati classicamente considerati radio-resistenti e ciò spiega come mai non siano disponibili in letteratura studi clinici che abbiano indagato in maniera statisticamente rigorosa il ruolo della RT come trattamento primario in questa patologia. In realtà gli studi di radiobiologia più recenti hanno confermato tale radio-resistenza ma solo in relazione a schemi standard di frazionamento della dose ( $= 2 \text{ Gy} / \text{ frazione}$ ) mentre hanno concluso per una radio-responsività quando invece vengano utilizzati ipo-frazionamenti ad almeno 8 e più Gy per frazione [1,2,3,4]. Occorre sottolineare che la tecnologia necessaria per poter realizzare un'irradiazione a dosi per frazione di tale entità è piuttosto complessa e, almeno attualmente, non certo alla portata della maggioranza dei centri di radioterapia (Radiosurgery / Extracranial Stereotactic RT): in ogni caso le serie pubblicate fin ora sono poco numerose, disomogenee relativamente agli schemi di frazionamento adottati e con follow-up insufficienti per una valutazione corretta della efficacia terapeutica. L'esperienza svedese del Karolinska è la più numerosa (58 pazienti in totale) e comprende sia pazienti trattati per malattia inoperabile sia pazienti irradiati per lesioni metastatiche, soprattutto polmonari [2,3]. I frazionamenti utilizzati vanno dagli 8 ai 10 Gy/fraz ripetuti per 3-5 sedute.

Il ruolo della radioterapia nella malattia metastatica (particolarmente ossea) è invece confermato da numerose serie retrospettive soprattutto in funzione antalgica: generalmente vengono utilizzate 10 frazioni da 3 Gy ciascuna per una dose totale di 30 Gy.





<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di trattare le metastasi sintomatiche con RT palliativa</b>				

## 9.2.2.

### Bibliografia

- [1] Walsh L., Stanfield JL, Cho CL, et al, Efficacy of High-Dose per fraction radiation for implanted human renal cell cancer in a nude mouse model. *Eur Urol*, 2006, 50;795-800.
- [2] Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005, 77;88-95.
- [3] Svedman C, Sandstrom P, Pisa P, et al. A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncologica* 2006, 45;870-875.
- [4] Vricella GJ, Boncher NA, Ponsky LE. Extracorporeal Stereotactic Radiosurgery for small renal masses. *Curr Urol Rep* 2010, 11;33-37.





# 10.

## Terapia medica



## 10. TERAPIA MEDICA

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
10.1.- Chemioterapia adiuvante	Esiste un ruolo per chemioterapia adiuvante ?	Pazienti operati per carcinoma renale a rischio intermedio o elevato di recidiva	osservazione
10.2.- Chemioterapia neoadiuvante	Esiste un ruolo per la chemioterapia neoadiuvante	Pazienti con carcinoma del rene metastatico o localmente avanzato	nihil
10.3.- Malattia metastatica. Prima linea terapeutica.	Quale è il ruolo in prima linea del trattamento medico nella malattia metastatica ?	Pazienti con carcinoma del rene metastatico non pretrattati con terapia medica (naive)	Terapia con: placebo citochine anti VEGF TKIs
10.4.- Malattia metastatica. Seconda linea terapeutica.	Quale è il ruolo in seconda linea del trattamento medico nella malattia metastatica	Pazienti con carcinoma del rene metastatico o localmente avanzato dopo una prima linea di trattamento sistemico (con citochine o anti-VEGF-R)	Placebo, altri anti VEGF®, citochine
10.5.- Malattia metastatica. Terza linea terapeutica.	Quale è il ruolo in terza linea o successive del trattamento medico nella malattia metastatica	Pazienti con carcinoma del rene metastatico pretrattati con due linee di terapia medica	nihil/placebo
10.6.- Malattia metastatica. Non clear cell	Quale è il ruolo in prima linea o successive del trattamento medico nella malattia metastatica non a cellule chiare	Pazienti con carcinoma del rene metastatico non a cellule chiare	nihil/placebo/citochine
10.7.- Malattia metastatica	Gestione della tossicità dei trattamenti sistemici con farmaci a bersaglio molecolare	Pazienti con carcinoma del rene metastatico o localmente avanzato in trattamento con farmaci a bersaglio molecolare che abbiano tossicità di grado = o > 2	Diversi trattamenti di supporto, placebo



# 10.1. Terapia adiuvante

## 10.1.1. Analisi del contesto attuale.

L'utilità della terapia adiuvante nel carcinoma renale non è stata ancora dimostrata in termini di impatto sugli outcomes rilevanti per rischio/beneficio.

### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza libera da malattia
2. Sopravvivenza malattia-specifica
3. Sopravvivenza globale.
4. Tossicità

## 10.1.2. Descrizione delle evidenze disponibili.

### 10.1.2.1. Terapia ormonale.

Alcuni agenti ormonali come il medrossiprogesterone acetato (MPA) sono stati utilizzati in passato (i.e. quando non erano disponibili altri farmaci attivi) per il trattamento del carcinoma renale avanzato, osservando risposte occasionali; il razionale del loro utilizzo risiedeva nella loro capacità di inibire i recettori dei glucocorticoidi espressi dalle cellule tumorali.





L'MPA è stato dunque utilizzato in un setting adiuvante, all'interno di un trial clinico randomizzato, in cui 136 pazienti nefrectomizzati hanno ricevuto MPA 500 mg tre volte alla settimana per 1 anno o solo follow-up. Dopo una valutazione di 5 anni, un terzo dei pazienti ha sviluppato una recidiva locale con una PFS media di 17 mesi. In più non sono state individuate differenze significative nei tassi di ricorrenza tra i due gruppi (trattati vs osservati 33% vs 34% rispettivamente) [1]. Anche l'utilizzo di questo agente è stato pertanto abbandonato come trattamento adiuvante del carcinoma renale radicalmente resecato, ma a rischio di recidiva.

### 10.1.2.2. Chemioterapia.

Nonostante la nota chemioresistenza del tumore del rene, nel 1997 Naito e Coll. hanno pubblicato risultati di un piccolo studio prospettico in cui il regime UFT di chemioterapia a lungo termine è stato comparato con la sola osservazione dopo l'intervento di nefrectomia radicale per pazienti in stadio I e II di Robson. Nello studio sono stati arruolati solo 71 pazienti, mentre solo 66 di questi sono risultati eleggibili (assegnandone in conseguenza 33 per gruppo); la percentuale di pazienti liberi da malattia a 5 anni dalla nefrectomia è risultata essere del 80.5% e del 77.1% nel gruppo trattato e nel gruppo di controllo rispettivamente, con una mediana di follow-up di 112.9 mesi, differenza che non è tuttavia risultata statisticamente significativa [2]. Questo studio, che peraltro presenta grossolani limiti metodologici, deve pertanto considerarsi come negativo.

### 10.1.2.3. Citochine

Ad oggi sono stati pubblicati in extenso o presentati a congressi internazionali quattro trial clinici randomizzati di fase III che utilizzavano terapie con citochine in un setting adiuvante, in pazienti sottoposti all'intervento di nefrectomia. In tutti questi studi, il gruppo di controllo includeva pazienti che dopo l'intervento venivano solamente osservati senza nessun trattamento adiuvante. Nessuno di questi trial ha mostrato un miglioramento significativo da un punto di vista statistico né nella PFS né nella OS.

**10.1.2.3.1. Interferone alfa.** Pizzocaro e Coll. hanno arruolato 247 pazienti nefrectomizzati (per tumori agli stadi T3a N0 M0, T3b N0 M0 o T2-3 N1-3 M0 – secondo la classificazione TNM del 1997), in una trial clinico randomizzato di terapia adiuvante con Interferon (IFN)-a vs la sola sorveglianza. Al di là degli effetti collaterali, descritti nel 55.3% dei pazienti che hanno ricevuto l'IFN, successivamente esitati in una riduzione di dose o nell'interruzione del trattamento, nel 28% dei pazienti, i soggetti trattati con INF non hanno mostrato né una migliore PFS a 5 anni (56.7% vs 61.1%;  $p=0.107$ ) né una aumentata OS (66% vs 66.5%;  $p = 0.861$ ) [3]. E' tuttavia interessante notare che una sottopopolazione di pazienti con malattia linfonodale N2 ha mostrato – in un'analisi non predefinita – un certo beneficio dal trattamento con IFN.

**10.1.2.3.2. Interferone alfa linfoblastoide.** Messing e Coll. hanno sperimentato in un setting di terapia adiuvante l'IFN linfoblastoide in 283 pazienti con RCC localmente avanzato (i.e. stadi T3-4a N0 M0 or T1-4 N1-3 M0). I pazienti suddivisi in due bracci hanno ricevuto o l'INF linfoblastoide o nessuna terapia adiuvante. Dopo un'osservazione media di 10.4 anni, la OS media è risultata essere pari a 5.1 anni nel gruppo trattato con l'INF linfoblastoide, rispetto ai 7.4 anni nel gruppo di controllo ( $p = 0.09$ ). La PFS media era di 2.2. anni e 3 anni rispettivamente nel gruppo dell'IFN e nel gruppo dei controlli ( $p = 0.33$ ). Sebbene non si siano osservate tossicità letali, si sono presentati eventi avversi di grado 4 tra cui neutropenia, mialgia, fatigue, depressione ed altre tossicità neurologiche in più del 10% dei pazienti, rendendo necessarie riduzioni di dose nel 30% dei casi [4].

**10.1.2.3.3. IL-2 ad alte dosi** – Nel 2003 Clark e Coll. ha pubblicato i risultati di uno studio sulla terapia adiuvante con alte dosi di IL-2 vs attenta sorveglianza soltanto in pazienti con malattia localmente avanzata (i.e. stadi T3b-4 N0 M0 or T1-4 N1-3 M0) o in quei pazienti metastatici che non presentavano evidenza di malattia dopo intervento chirurgico e che non fossero mai





stati trattati con terapie sistemiche; sono stati arruolati un totale di 69 pazienti, 44 con malattia localmente avanzata, e 25 con malattia metastatica, e la mediana del follow-up si è assestata a 22 mesi. Dato che l'atteso miglioramento della PFS dal 40 al 70% non è stato ottenuto, lo studio è stato interrotto prima del tempo [5]. La PFS a tre anni è stata del 32 e del 45%, rispettivamente, nel gruppo dei trattati e ne gruppo di controllo ( $p = 0.431$ ), mentre la OS a tre anni era del 80 e del 86% rispettivamente ( $p = 0.906$ ). Nel gruppo dei 44 pazienti con malattia localmente avanzata, 21 hanno ricevuto il trattamento citochinico e 15 sono stati assegnati al gruppo di controllo, con conseguenti 16 progressioni nel gruppo dei trattati e 15 nel gruppo dei controlli. Le tossicità sono state elevate, sono stati infatti osservati eventi avversi di grado 3-4 nell'88% dei trattati.

**10.1.2.3.4. Basse dosi s.c. di IL-2 e IFN-alfa.** Al meeting annuale dell'ASCO 2007, Passalacqua e Coll. hanno riportato i risultati preliminari di uno studio italiano multicentrico in cui 310 pazienti sono stati randomizzati per ricevere una immunoterapia a basse dosi, consistente in un ciclo di 4 settimane di IL-2 s.c. (5 giorni/settimana, 1 MU/m<sup>2</sup> bid g 1,2 e 1 MU/m<sup>2</sup> x 1, g 3,4,5) più IFN (1,8 milioni UI/m<sup>2</sup> g 3,5 di tutte le settimane), o alla sola osservazione. I cicli di immunoterapia sono stati ripetuti ogni 4 mesi per i primi due anni ed ogni 6 mesi per i restanti tre. Tra i criteri di inclusione: precedente nefrectomia ed una malattia caratterizzabile come pT1 (diametro di T > 2,5 cm), T2, T3a-b-c- N0-3. Lo studio, basato su una numerosità campionaria pianificata a 320 pazienti, è stato disegnato al fine di mostrare, con una potenza del 80%, un miglioramento nella sopravvivenza a 5 anni del 15%. Ad una mediana di follow-up di 52 mesi, 77 pazienti erano recidivati: 35 nel braccio dell'immunoterapia e 42 nel braccio di controllo. Nei primi 5 anni di osservazione, le curve di sopravvivenza libera da malattia (DFS) erano simili nei due bracci, ma divergevano poi. La DFS a 5 e 10 anni era 0.73 e 0.73 nel braccio trattato con immunoterapia vs 0.73 e 0.60 nel braccio di controllo, con un'hazard ratio (HR) stimata attorno a 0.84 (95% I.C.: 0.54-1,33  $p = 0.47$ ) [6]. Per quanto riguarda la sopravvivenza, sono stati osservati 59 decessi senza differenze nei due gruppi. La tossicità è stata lieve e limitata ad eventi avversi di grado 1 e 2 nella maggioranza dei casi. Uno dei maggiori limiti di questo studio – che pertanto riportiamo solo per completezza – è che non è stato ancora pubblicato in extenso.

### 10.1.2.4. Chemo-immunoterapia

Atzpodien e Coll. hanno condotto uno studio prospettico randomizzato per valutare il ruolo della chemo-immunoterapia in pazienti ad alto rischio di sviluppare una recidiva dopo nefrectomia. Un totale di 203 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale, sono stati stratificati in tre gruppi: stadi pT3b-c N0 o pT4 N0, stadi pT1-4 N+, e pazienti sottoposti a completa rimozione della recidiva con con singola metastasi (R0). I pazienti sono dunque stati randomizzati o a 8 settimane di IL-2 sottocute, IFN- $\alpha$  e infusione endovenosa di 5-FU, o alla sola osservazione. Le percentuali relative di sopravvivenza globale a 2, 5 e 8 anni sono state di 81, 58 e 58% nel braccio dei trattati mentre del 91, 76 e 66% nel braccio dei controlli ( $p = 0.0278$ ), con una mediana di follow-up di 4.3 anni. Anche sottoanalisi stadio-dipendenti non hanno mostrato vantaggi nella sopravvivenza nel gruppo dei trattati rispetto a quello dei controlli [7].

Un altro studio sulla chemo-immunoterapia adiuvante, i.e. Lo studio EORTC 30955 (NCT00053807), ha comparato una combinazione di IL-2, IFN e 5-FU, con la sola osservazione dei pazienti, in pazienti ad alto rischio di recidiva dopo nefrectomia (stadi pT3b-T4, qualsiasi pT con pN1-2, o qualsiasi stadio pT con margini di resezione positivi o presenza di invasione vascolare microscopica). I dati di questo studio sono stati presentati – solo in forma di abstract – all'ASCO 2011 e sono risultati anch'essi negativi, ancorchè si attenda la pubblicazione in extenso dello studio.

### 10.1.2.5. Vaccini.

Per sfruttare una risposta immunitaria contro il tumore del rene, oltre all'immunoterapia, sono stati valutati anche dei vaccini nel setting adiuvante.

La terapia antitumorale con i vaccini ha lo scopo di indurre una stimolazione policlonale sulle popolazioni di linfociti T contro antigeni derivati dal tumore, conseguentemente riducendo la possibilità che la malattia sfugga la sorveglianza del sistema immunitario. La preparazione dell'antigene può



richiedere cellule tumorali integre, lisati delle stesse, cellule tumorali necrotiche o apoptotiche, l'RNA totale delle cellule tumorali, l'mRNA o il DNA. Nel tumore del rene sono stati sviluppati numerose tipologie di vaccino a scopo terapeutico: vaccini autologhi da cellule tumorali, vaccini geneticamente modificati, vaccini basati su cellule dendritiche e vaccini basati su peptidi che dunque utilizzavano specifici antigeni tumorali come bersaglio.

### 10.1.2.5.1. Vaccino autologo con cellule di tumore

#### 10.1.2.5.1.1. Vaccinazione con Bacillo di Calmette-Guérin (BCG)-attivato -

Il primo resoconto sulla vaccinazione come terapia adiuvante dei pazienti nefrectomizzati è stato pubblicato da Galligioni e Coll. Nel 1996. Un totale di 120 pazienti con RCC negli stadi T3a-b N0 M0 o T2-3 N1 M0 sono stati randomizzati per ricevere il vaccino BCG-attivato o la sola osservazione clinico-strumentale. La vaccinazione consisteva in due iniezioni intradermiche di  $10^7$  cellule tumorali irradiate con  $10^7$  unità formanti colonie di BCG, seguite dall'iniezione di  $10^7$  cellule autologhe irradiate da sole. Dopo una media di follow-up di 61 mesi, la PFS a 5 anni è stata del 63% nel gruppo dei trattati, comparata al 72% dei controlli, differenza risultata, tuttavia, non statisticamente significativa [8].

#### 10.1.2.5.1.2. Vaccino con lisati di cellule tumorali autologhe -

Nel 2004, Jocham e Coll. Hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase III randomizzato che comparava la PFS in pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per carcinoma renale in stadi T2-3b N0-3 M0 tra trattati con un vaccino (Reniale) a scopo adiuvante, vs i candidati alla sola osservazione. [9] Il vaccino comprendeva un lisato di  $5 \times 10^6$  cellule tumorali autologhe incubate con IFN-g e tocoferolo acetato. In totale, 558 pazienti, candidati a nefrectomia radicale in 55 ospedali tedeschi, sono stati arruolati e randomizzati centralmente prima dell'intervento. Eseguita la nefrectomia sono stati seguiti solo i pazienti in cui la diagnosi istologica avesse confermato la diagnosi di carcinoma renale, con il risultato di 379 pazienti inclusi nell'analisi intention-to-treat. Dopo 4 settimane dall'intervento chirurgico, sono state applicate un totale di 6 iniezioni intradermiche del vaccino con intervalli divisorii di 4 settimane. L'obiettivo primario era la PFS ed il follow-up medio è stato di 72 mesi. Dopo 5 anni e 7 mesi, le hazard ratio (Hrs) per la PFS erano di 1.58 (95% IC: 1.05-2.37) e di 1.59 (95% IC: 1.07 - 2.36) a favore del gruppo dei vaccinati ( $p = 0.0204$ ).

Nonostante questo sia stato il primo - e ad oggi unico - studio di fase III in grado di dimostrare un beneficio derivato dalla terapia adiuvante nel tumore del rene, i suoi risultati sono stati abbondantemente criticati, soprattutto sulla base di importanti problemi metodologici. Dallo studio sono stati infatti esclusi un totale di 179 pazienti, arruolati prima dell'intervento, a causa di una diagnosi istologica non di carcinoma, o della mancanza dei dati di sopravvivenza. In aggiunta il trial non era confrontato con il placebo, non prevedeva un cieco e non utilizzava una revisione radiologica indipendente. Nel 2007, una seconda analisi intention-to-treat che includeva un più elevato numero di pazienti ( $n = 477$ ) ha confermato una migliore PFS ( $p = 0.0476$ ), ma non una migliorata OS ( $p = 0.0356$ ) nel gruppo dei trattati con il vaccino. In una analisi per-protocol ( $n = 352$ ), sia la PFS ( $p = 0.024$ ) che la OS ( $p = 0.0356$ ) si mostravano significativamente migliorate dopo il trattamento con il vaccino Reniale. [10]

### 10.1.2.5.2. Vaccini basati su peptidi

10.1.2.5.2.1 HSPCC-96 (Vitespen; Oncophage®) - In un più recente studio multicentrico randomizzato open-label, di fase III, è stato comparato un vaccino con heat-shock proteine autologhe, derivate dal tumore (glicoproteina 96) complesso proteico (HSPCC-96), con la sola osservazione, in pazienti ad alto rischio di recidiva dopo nefrectomia; l'end point primario era il tasso di sopravvivenza libera da recidiva. La recidiva è stata riportata nel 37.7% dei 361 pazienti nel gruppo del vaccino, e nel 39.8% dei 367 pazienti nel gruppo dei controlli ( $p = 0.506$ ; HR: 0.923; 95% IC: 0.729-1.169), con una PFS non significativamente migliorata dal vaccino, anche se un miglior trend di PFS negli stadi I e II AJCC (recidiva del 15.2% nei pazienti in stadio I e II AJCC trattati con il complesso HSPCC-96, vs 27.0% nel gruppo di controllo, HR: 0.576; IC 0.324-1.923;

p = 0.056) [11]. I pazienti sono tuttavia ancora seguiti per la valutazione dell'OS.

### 10.1.2.6. Altri agenti terapeutici

**Talidomide** – Margulis e Coll. hanno provato a valutare l'effetto adiuvante della talidomide (300 mg al giorno per os, per 24 mesi vs placebo) sulla sopravvivenza libera da recidiva (RFS) dopo nefrectomia in pazienti ad alto rischio di sviluppo di recidiva di tumore del rene.

Lesatto meccanismo di azione antineoplastica della talidomide non è stato ancora completamente compreso; aldilà delle proprietà anti-infiammatorie, si ritiene che sia correlato anche ad una attività immunomodulatoria e (specialmente) antiangiogenetica.

I criteri di eleggibilità nello studio randomizzato includevano qualsiasi istotipo di malattia, T2 (alto grado, qualsiasi stadio N), T3-4 (qualsiasi grado, qualsiasi stadio N), o pazienti N + (qualsiasi grado, qualsiasi stadio T).

Dopo i primi 46 pazienti, il trial è stato chiuso dopo un follow-up mediano di 43.9 mesi, dal momento che i pazienti trattati con talidomide avevano probabilità inferiori a 2 e 3 anni di RFS, comparati ai controlli (47.8% vs 69.3% and 28.7% vs 69.3%, rispettivamente; p = 0.022), mentre la sopravvivenza tumore-specifica a 2 e 3 anni era simile in entrambi i gruppi [13].

Gli studi di terapia adiuvante sopra brevemente analizzati sono riassunti nella {Tabella 10.-1.}

### 10.1.2.7. Farmaci a bersaglio molecolare.

Sono attivi vari studi randomizzati con sorafenib e sunitinib i cui risultati saranno disponibili fra alcuni anni. Un primo studio (S-TRAC) mette a confronto un anno di terapia con sunitinib orale rispetto al placebo in pazienti ad alto rischio di recidiva (in base a criteri UISS) dopo nefrectomia. L'end-point primario dello studio è la sopravvivenza libera da malattia, e gli endpoint secondari da valutare saranno la sopravvivenza totale e la sicurezza; i risultati sono previsti dopo il 2012. ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) numero di identificazione: NCT00375674). Un altro studio (ASSURE) prevede la randomizzazione fra 1 anno di sorafenib, sunitinib, o placebo. Oltre alla sopravvivenza libera da malattia e globale, lo studio esaminerà come predittori di sopravvivenza e di beneficio terapeutico biomarcatori, mutazioni genetiche, metilazione del DNA; la data prevista per la fine dello studio è aprile 2016 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) numero di identificazione: NCT00326898). Un terzo studio in corso (SORCE) prevede la randomizzazione tra sorafenib per 1 anno, sorafenib per 3 anni, o placebo. L'end-point primario è la sopravvivenza libera da malattia; obiettivi secondari sono la sopravvivenza globale, rapporto costo-efficacia e tossicità; sarà completato entro agosto 2012 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) numero di identificazione NCT00492258). Un ultimo studio (PROTECT) prevede la randomizzazione tra un anno di trattamento con Pazopanib o con placebo in pazienti a rischio alto o intermedio di recidiva ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) numero di identificazione: NCT01235962). L'uso di anticorpi monoclonali è in corso di valutazione in uno studio di fase III di confronto con placebo. Lo studio valuta l'efficacia di cG250 (WX-G250), un anticorpo monoclonale che si lega a CAIX sulla superficie dei tumori a cellule chiare ed è in grado di reclutare cellule immuni effettrici e di attivare il complemento risultando nella distruzione cellulare. Questo studio è attualmente in corso e i risultati sono attesi dopo il 2013 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) numero di identificazione NCT00087022).

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		SFAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	0	0	0	20
<b>Raccomandazione</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la terapia adiuvante</b>				

<b>Tabella 10.-1. studi di terapia adiuvante</b>			
<b>Trials completati</b>	<b>N°</b>	<b>Autore (anno)</b>	<b>Esito dello studio</b>
RT vs osservazione	72	Kjaer (1987)	Negativo.
MPA vs osservazione	136	Pizzocaro (1987)	Negativo. Recidive a 5 anni: 32.7% nei trattati vs 33.9% nei controlli
Vaccino antitumorale + BCG vs osservazione	43	Adler (1987)	Negativo.
Vaccino antitumorale autologo± BCG vs osservazione	120	Galligioni (1996)	Negativo.
UFT vs osservazione	71	Naito (1997)	Negativo.
IFN- $\alpha$ vs osservazione	247	Pizzocaro (2001)	Negativo. OS a 5 anni 56.7% nei trattati vs 67.1% nei controlli
IFN- $\alpha$ NL vs osservazione	283	Messing (2003)	Negativo. Sopravvivenza mediana 5.1 anni nei trattati vs 7.4. nei controlli.
HD IL-2 vs osservazione	69	Clark (2003)	Negativo. Recidive 76% nei trattati vs 65% nei controlli
Vaccino antitumorale autologo vs osservazione	553	Jocham (2004)	Positivo in termini di PFS ( $p=0.02$ ). Studio metodologicamente estremamente criticabile.
IL2 s.c. + IFN- $\alpha$ + 5FU vs osservazione	203	Atzpodien (2005)	Negativo. DFS a 8 anni 39% nei trattati vs 49% nei controlli
IL2 s.c. + IFN- $\alpha$ vs osservazione	310	Passalacqua (2007)	Negativo. DFS a 10 anni 73% nei trattati vs 60% nei controlli
Vaccinazione con HSP-96-peptide tumorale vs osservazione	918	Wood C. (2008)	Negativo
Talidomide vs osservazione	46*	Margulis (2009)	Negativo (* trial chiuso prematuramente per inefficacia)
IL2 s.c. + IFN- $\alpha$ vs osservazione	309	Atchinson (2011)	Negativo. DFS a 3 anni 60% nei trattati vs 50% nei controlli

### 10.1.3.

**Bibliografia: (VEDI 10.2.3.)**



## 10.2. Terapia adiuvante preoperatoria (neoadiuvante)

### 10.2.1. Analisi del contesto attuale

Nei tumori in stadio iniziale o in quelli in stadio localmente avanzato, senza metastasi a distanza, i possibili vantaggi teorici della terapia neoadiuvante con farmaci a bersaglio molecolare includono la sottostadiazione del tumore, la riduzione di fattori pro-angiogenetici circolanti, la risposta nel tumore primario con maggiore facilità all'excresi. In letteratura non ci sono studi prospettici randomizzati.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Risposta clinica
2. Risposta patologica
3. Sopravvivenza cancro-specifica
4. Sopravvivenza globale
5. Tossicità
6. Sopravvivenza libera da progressione
7. Tassi di resecabilità

### 10.2.2. Descrizione delle evidenze disponibili.

Diversi centri hanno pubblicato case-report o piccole serie di casi dimostrando che il trattamento neoadiuvante con l'uso di sorafenib, sunitinib, bevacizumab, inibitori di mTOR, o combinazioni di questi farmaci, è fattibile e ha comportato una stabilità o la riduzione delle dimensioni del tumore primario e/o delle linfadenopatie metastatiche (ma solo occasionali risposte complete e praticamente nessuna risposta completa patologica) nel 10-20% dei casi, senza eccessive complicanze chirurgiche successive [14].



E'interessante notare, come i dati attualmente a nostra disposizione sembrano suggerire una maggiore attività dei farmaci a bersaglio molecolare sulla metastasi, piuttosto che sulla neoplasia primitiva (il cui debulking sarebbe invece l'obiettivo primario di un trattamento neo-adiuvante).

Uno studio prospettico di fase II recentemente pubblicato, ha valutato la sicurezza e la fattibilità di sorafenib nel setting neoadiuvante su 30 pazienti di cui 17 con malattia localizzata al rene e 13 con metastasi a distanza [15] (MB).

Dopo un ciclo di terapia (durata media, 33 giorni), su 28 pazienti valutabili per risposta (criteri Recist), 2 pazienti hanno avuto una risposta parziale, 26 avevano una malattia stabile e nessun paziente è andato in progressione. Tutti i pazienti erano in grado di procedere con la nefrectomia senza complicazioni chirurgiche.

Ulteriori studi sono necessari per determinare il reale impatto della terapia sistemica preoperatoria.

A tutt'oggi, tale approccio terapeutico deve considerarsi sperimentale; anche la riduzione dell'estensione dei trombi cavali, da alcuni avocata come la più certa tra le indicazioni di un trattamento neo-adiuvante, è stata recentemente messa in dubbio.

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	0	0	20
Raccomandazione	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di non eseguire la terapia neoadiuvante</b>				

### 10.2.3. Bibliografia.

1. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 1987;138:1379-81. MB
2. 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;4:8-12. MB
3. 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;19:425-31. MB
4. 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;21:1214-22. MB
5. 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;21:3133-40. MB
6. 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). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18, part I): LBA5028. MB



7. 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 Chemo-immunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005;92:843-6. MB
8. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal cell carcinoma patients with autologous tumor cells and Bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996;77:5260-6. MB
9. Jocham D, Richter A, Hoffman L, et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized, controlled, trial. *Lancet* 2004;363:594-9. B
10. Doehn C, Richter A, Theodor RA, et al. An adjuvant vaccination with Reniale<sup>o</sup> prolongs survival in patients with RCC following radical nephrectomy: secondary analysis of a multicenter phase III trial. *J Urol* 2007;177(Suppl.):167 (abs. 500). B
11. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPCC-96; Vitespen) versus observation alone for patients at high-risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:145-54. MB
12. Oosterwijk E, Ruiters DJ, Hoedemaeker PJ, et al. Monoclonal antibody G250 recognizes a determinant present in renal cell carcinoma and absent from normal kidney. *Int J Cancer* 1986;38:489-94.
13. Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73:337-41. MB
14. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al: Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int.* 2008 Sep;102(6):692-6. Epub 2008 Apr 10. MB
15. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM et al: Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20;28(9):1502-7. Epub 2010 Feb 16. MB



## 10.3. Trattamento medico della malattia avanzata

### 10.3.1. Analisi del contesto attuale.

Circa il 25% dei pazienti con neoplasia renale si presenta alla diagnosi con malattia avanzata, e circa un terzo dei pazienti operati svilupperà una recidiva a distanza. La scelta della terapia medica è resa complessa sia dall'attuale disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare che hanno ridisegnato la strategia terapeutica del carcinoma renale avanzato, sia per il breve follow-up degli studi pubblicati per singolo farmaco e l'assenza di studi comparativi fra i diversi farmaci. Tutto ciò induce ad una certa cautela nell'espressione di indicazioni terapeutiche "categoriche".

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Sopravvivenza globale
2. Tossicità
3. Sopravvivenza libera da progressione

*Si segnala che nessuno studio riporta la sopravvivenza cancro-specifica (CSS), parametro che pertanto non verrà più menzionato nei capitoli seguenti.*

### 10.3.2. Opzioni terapeutiche di prima linea.

Al momento attuale sono disponibili, e rimborsabili, quattro possibili opzioni terapeutiche:

- sunitinib,
- bevacizumab+interferon-a2a,
- pazopanib e
- temsirolimus

(quest'ultimo, con indicazione ristretta all'uso nei casi definibili poor-risk).

**Sorafenib**, sempre in accordo alla registrazione, può essere impiegato nei pazienti non idonei a trattamento con citokine. La registrazione di Pazopanib ne consente l'utilizzo, oltre che in prima linea, anche dopo citochine, in accordo con il disegno del relativo studio registrativo.

### 10.3.2.1. Sunitinib.

I primi studi di fase II [1,2] (con stessa dose: 50 mg/die per quattro settimane ogni 6) hanno evidenziato una elevata attività clinica del farmaco: risposte parziali nel 36-40% dei casi e PFS mediane di 8.1-8.7 mesi ed una buona tollerabilità. Lo studio confermativo di fase III con end point primario il PFS, su 750 casi non pretrattati (nephrectomia 88% dei casi, KPS da 80 a 100) ha confrontato sunitinib vs interferon- $\alpha$  (9 MIU tre volte la settimana) [3]. I dati conclusivi dello studio mostrano un incremento significativo della risposta obiettiva nei pazienti trattati con Sunitinib (risposte parziali nell'31%/47% dei pazienti trattati in base, rispettivamente, alla valutazione della commissione indipendente o dello sperimentatore, verso il solo 8%/12% ottenuto dall'interferon) con un controllo globale di malattia (risposta obiettiva più stazionarietà) nel 87% dei casi (valutazione dello sperimentatore), un raddoppio della PFS mediana (11 vs 5 mesi) ed un vantaggio ai limiti della significatività per la sopravvivenza globale (26.4 vs 21.8 mesi,  $p = 0.051$  che diventano 26.4 vs 20 mesi,  $p = .036$ , una volta rimossi i 25 casi di crossover verso sunitinib verificatisi nel corso dello studio) [4]. La tollerabilità è stata accettabile con tossicità principali di tipo ematologico, gastroenterico (stomatite, diarrea) e cutaneo (hand-foot skin reaction), associate a marcata astenia/fatigue e ad ipertensione. Dati di attività parzialmente diversi, in termini di tasso di risposte obiettive, sono emersi dall'ampio studio internazionale di accesso allargato (EAP, Extended Access Program), che prevedeva tuttavia la possibilità di trattare pazienti in qualsiasi condizione clinica (metastasi cerebrali comprese) e in qualsiasi linea di terapia [5].

### 10.3.2.2. Bevacizumab+interferon- $\alpha$ 2a.

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale, umanizzato in grado di legare direttamente tutte le principali isoforme circolanti di VEGF (VEGF-A, B e C) neutralizzandone la funzione di stimolo sull'angiogenesi. Uno studio di fase II condotto su 116 pazienti in progressione dopo trattamento con citokine ha evidenziato un'attività di bevacizumab solo nei casi trattati con 10 mg/kg: risposte parziali nel 10% dei casi ed una median PFS (sopravvivenza mediana libera da progressione) di 4.8 mesi rispetto ai 3 della bassa dose e ai 2.5 del placebo [6]. Un successivo studio di fase II ha valutato la possibile attività sinergica in vivo di un combinazione di bevacizumab ed erlotinib, una piccola molecola orale in grado di inibire il recettore dell'EGF (Epidermal Growth Factor). I positivi risultati ottenuti in questo studio (risposta obiettiva nel 25% dei casi) non sono stati tuttavia confermati in un successivo studio randomizzato di fase II che ha però confermato un elevato tasso di controllo di malattia (DCR: Disease Control Rate) ed un trend favorevole in sopravvivenza [7,8].

Due studi di fase III che hanno successivamente confrontato, entrambi in prima linea ma con una metodologia diversa, una combinazione di bevacizumab ed interferon alfa (trattamento standard della malattia) al solo interferon alfa. Lo studio europeo (AVOREN), con end point primario l'OS, ha dimostrato un vantaggio significativo per la combinazione bevacizumab + interferon, sia in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%, valutato dagli investigatori) che di PFS mediana (10.2 vs 5.4 mesi) [9]. I dati di sopravvivenza complessiva non sono tuttavia significativi (23.3 vs 21.3 mesi, HR 0.91,  $p = .3360$ ) [10]. Un'analisi dei possibili fattori causali di questa mancata differenza, ha analizzato il possibile ruolo dei trattamenti successivi. Il 35% circa dei pazienti dello studio AVOREN, dopo la progressione e in entrambe le braccia dello studio, ha effettuato un trattamento con TKI. La OS osservata in questi casi è stata pari a 38.6 versus 33.6 mesi ( $p = n.s.$ ) [11]. La tollerabilità al trattamento è stata discreta, anche se il 40% dei pazienti ha dovuto ridurre i dosaggi di interferon per effetti collaterali ad esso correlati. I risultati finali dello studio "gemello" (CALGB 90206) confermano questi dati ma con performance terapeutiche decisamente inferiori (median OS 18.3 versus 17.4 mesi,  $p = .097$ ; median PFS 8.5 verso 5.2 mesi,  $p < 0.0001$ , e risposte obiettive nel 25.5% verso 13.1% dei casi) [12].

### 10.3.2.3. Tensirolimus.

È un inibitore di m-TOR (mammalian Target of Rapamycin, una serin-treonin-kinasi implicata nei processi di regolazione della trasduzione e degradazione delle proteine e nell'angiogenesi) somministrato

per via endovenosa. Un primo studio randomizzato di fase II in pazienti in progressione dopo citokine o chemioterapia allo scopo di valutare l'attività di tre diversi livelli di dose (25, 75, 250 mg) non ha evidenziato significative differenze di attività fra i tre livelli testati, si è identificata la dose più bassa (25 mg settimanali) come quella da utilizzare [13]. Lo studio registrativo di fase III condotto nei pazienti a cattiva prognosi sec MSKCC, ha confrontato Temeirolimus, alla dose settimanale di 25 mg, con interferon (18 MIU tre volte la settimana) e ad una combinazione di più basse dosi di entrambi i farmaci (temeirolimus 15mg associato ad interferon alla dose di 6 MIU tre volte la settimana). Temeirolimus ha dimostrato di aumentare in maniera significativa la sopravvivenza globale (10.9 mesi contro i 7.3 mesi dell' IFN-a da solo,  $p = .008$ ), e la PFS (5.5 mesi contro 3.1 mesi dell'IFN-a). Nessun vantaggio sembra derivare dalla combinazione dei due farmaci, mentre interessanti sono le segnalazioni di minor efficacia nei pazienti con più di 65 anni e di attività nei casi (73) con istologia non a cellule chiare. I principali effetti collaterali segnalati sono stati, oltre a quelli metabolici, di classe, attesi (iperglicemia ed iperlipemia), anemia, astenia, dispnea, infezioni, tossicità cutanea ed edemi periferici [14].

### 10.3.2.4. Pazopanib

Pazopanib, antiangiogenico orale, che ha come target VEGFR, PDGFR e c-Kit. Lo studio registrativo di fase III del farmaco, è stato condotto in doppio cieco vs placebo su 435 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, di cui il 54% era "naive" in prima linea ed il rimanente 46% era pretrattato con citochine [15]. È stato evidenziato un vantaggio in termini di PFS sia nei pazienti naive (9.2 v 4.2 mesi) che in quelli pretrattati con citochine (7.4 v 4.2 mesi). Recentemente sono stati presentati, sotto forma di abstract, al congresso ESMO 2010 i dati definitivi dello studio (non ancora pubblicati) che non evidenzia, per contro, un vantaggio di sopravvivenza globale per i pazienti trattati vs placebo (OS mediana: 22.9 vs 20.5 mesi). Si attendono con interesse i risultati dello studio comparativo con sunitinib (COMPARZ) appena completato (sunitinib verso pazopanib come trattamento di prima linea per la malattia metastatica).

#### Raccomandazioni

##### Raccomandazione generale per il trattamento di prima linea

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di eseguire la terapia per la malattia metastatica.</b>				

##### Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Sunitinib

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
Votazione	16	4	0	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si raccomanda di eseguire la terapia di prima linea per la malattia metastatica con Sunitinib come prima opzione terapeutica.</b>				

### Raccomandazioni

#### Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Bevacizumab+ Interferon- $\alpha$ 2a

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Bevacizumab+Interferon- $\alpha$ 2a è un'opzione consigliabile.**

#### Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Pazopanib

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Pazopanib è un'opzione consigliabile.**

#### Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Temozolomide

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		FAVOREVOLE		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Temozolomide è un'opzione consigliabile.**

#### Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Sorafenib

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>19</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**Si raccomanda di non eseguire la terapia di prima linea per la malattia metastatica con Sorafenib.**

## Raccomandazioni

### Trattamento di 1<sup>a</sup> linea con Citochine

<i>qualità globale delle evidenze</i>	BASSA			
<i>bilancio beneficio/rischio</i>	INCERTO			
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>19</b>	<b>1</b>
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di prima linea per la malattia metastatica con Citochine è un'opzione consigliabile in casi selezionati.**

### 10.3.3.

#### Opzioni terapeutiche di seconda linea.

##### 10.3.3.1. Dopo citokine: Sorafenib

In un primo studio di fase II, somministrato alla dose di 800 mg/die, ha evidenziato un raddoppio della PFS mediana (24 verso 6 settimane) ed una riduzione di malattia (criteri RECIST) del solo 4% [16]. Un successivo studio di fase III ha confermato l'attività del farmaco sia in termini di PFS mediana (5.5 versus 2.8 mesi) che di risposta obiettiva con un controllo di malattia nell'80% dei pazienti. L'OS è stata analizzata in primo luogo in base all'intention to-treat (ITT) ed è di 17.8 vs 15.2 mesi ( $p = ns$ ) e poi rimuovendo i casi con crossover dopo placebo (48% dei casi: analisi "censored": 17.8 vs 14.3 mesi,  $p = .029$ ). La tollerabilità del farmaco è stata discreta con tossicità prevalentemente cutanea e gastroenterica, oltre alla consueta ipertensione. I dati principali dello studio sono riportati nella tabella 1 [17, 18].

##### 10.3.3.2. Dopo un inibitore di VEGF/VEGFR: Everolimus.

Lo studio registrativo di fase III vs placebo, con end-point primario il PFS, ha dimostrato significativi vantaggi in termini di PFS (4.9 vs 2.0 mesi, HR 0.30,  $p < .0001$ ), indipendentemente dai trattamenti precedentemente effettuati e dalla classe di rischio secondo MSKCC dei pazienti. Risposte parziali e stazionarietà si sono osservate rispettivamente nel 1% e 63% dei casi. La sopravvivenza dei pazienti nelle due braccia dello studio è stata sostanzialmente simile (14.8 versus 14.4 mesi,  $p = n.s.$ ). La tollerabilità è stata nel complesso buona con tossicità di grado prevalentemente medio-basso. Gli effetti collaterali di maggior rilievo sono stati anemia, stomatite, rash cutaneo, fatigue, infezioni (polmoniti, di grado 3 sono state rilevate nell'3% dei casi) e dispnea. Bassa incidenza, da un punto di vista metabolico, di effetti collaterali quali ipercolesterolemia ed iperglicemia [19]. I dati principali dello studio registrativo sono riportati nella {tabella 10.-2.}.

##### 10.3.3.3. Dopo un inibitore di VEGF/VEGFR: Cambio di TKI

TKI (Tirosin Kinase Inhibitors). Si attendono i risultati di importanti studi prospettici randomizzati, in parte conclusi (sorafenib versus temsirolimus) e in parte ancora in fase

**Tabella 10.-2**  
**Principali risultati clinici degli studi di fase III**

	<b>Sunitinib</b>	<b>Bevac.+IFN (AVOREN)</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>Temsirolimus</b>	<b>Everolimus</b>
Setting dello studio	1° linea	1° linea	2° linea	1° linea (poor risk)	2°/3° linea
End Point primario	PFS	OS	OS	OS	PFS
N° di pazienti	750	649	903	626	416
Risposta Obiettiva	31% / 39% (*)	31%*	2% / 10%*	8.6%	1%
Controllo di malattia (CR+PR+SD)	79%	77%	80%	32.1%	64%
Median PFS	11.1 mesi	10.2 mesi	5.5 mesi	5.5 mesi	4.9 mesi
Median OS (mesi)	26.4 mesi	23.3 mesi	17.8 mesi	10.9 mesi	14.8 mesi
(*) valutazione dello sperimentatore					

di accrual (RECORD-3: sunitinib seguito da everolimus alla progressione verso sequenza inversa; PISCES: sunitinib seguito da pazopanib dopo intervallo di tempo definito verso sequenza inversa; SWITCH: sorafenib seguito da sunitinib alla progressione verso sequenza inversa) per integrare in maniera più completa questo importante paragrafo. Solo i risultati dello studio dell'axitinib (axitinib vs. sorafenib dopo trattamento di ptima linea con sunitini, bevcizumab + interferone, temsirolmus o citochine) sono stati, ad oggi, presentati (per quanto non ancora pubblicati in extenso). Al di là della superiorità dell'axitinib, la PFS osservato dopo sunitinib ricalca quanto ottenuto, nel medesimo setting, con l'inibitore di mTOR everolimus, a dimostrare, ancora una volta, la limitata cross-resistenza esistente tra i diversi TKI. Risultati principali degli studi registrativi sono riportati nella {tabella 10.-2.} La {tabella 10.-3} riporta invece i risultati degli accessi allargati (Expanded access trials) con gli inibitori tirosino-chinasi [20,21].

**Tabella 10.-3**  
**Principali risultati dei programmi di accesso allargato con TKI (Tirosin-Kinase Inhibitors)**

	<b>Sunitinib EAP (5) (n=4371)</b>	<b>Sorafenib ARCCS US (19) (n=2502)</b>	<b>Sorafenib ARCCS EU (20) (n=1155)</b>
Risposta Obiettiva (CR+PR)	17% (n=3464)	4%	1.8%
Stazionarietà (SD)	59% (n=3464)	80%	71%
Controllo di malattia (CR+PR+SD)	76% (n=3464)	84%	71%
PFS mediana	10.9 mesi (n=4349)	8.2 mesi (NB: solo casi in 1° linea)	6.8 mesi

### Raccomandazioni

#### **Trattamento di 2a linea con Sorafenib dopo trattamento con citochine**

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di seconda linea con Sorafenib dopo trattamento di prima linea con citochine è un'opzione consigliabile.**

#### **Trattamento di 2ª linea con Everolimus dopo trattamento con TKI**

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di seconda linea con Everolimus dopo trattamento di prima linea con TKI è un'opzione consigliabile.**

#### **Trattamento di 2ª linea con Sunitinib/Bevacizumab dopo trattamento con TKI/Bevacizumab**

<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di seconda linea con Sunitinib/Bevacizumab dopo trattamento con TKI/Bevacizumab è un'opzione consigliabile in casi selezionati.**

#### **Trattamento di 2ª linea con Citochine dopo trattamento con TKI/Bevacizumab**

<i>qualità globale delle evidenze</i>		BASSA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte

**La terapia di seconda linea con Citochine dopo trattamento con TKI/Bevacizumab è un'opzione consigliabile in casi selezionati.**



## 10.3.4.

### Opzioni terapeutiche di terza linea.

#### 10.3.4.1. Dopo due inibitori di VEGF/VEGFR: Everolimus.

Lo studio registrativo di fase III vs placebo, con end-point primario il PFS, ha dimostrato significativi vantaggi in termini di PFS (4.9 vs 2.0 mesi, HR 0.30,  $p < .0001$ ), indipendentemente dal numero dei TKIs precedentemente utilizzati (uno vs due), con hazard ratio del tutto sovrapponibili.

#### 10.3.4.2. Dopo un TKI ed un inibitore di mTOR

Ad oggi, relativamente a questo particolare setting di pazienti è disponibile un solo studio pubblicato, riportante dati retrospettivi su un numero limitato di pazienti, che sembrerebbe suggerire una certa efficacia del sorafenib (quindi di un secondo TKI) in pazienti pre-trattati con sunitinib ed everolimus

<i>Raccomandazioni</i>				
<b>Trattamento di 3<sup>a</sup> linea con Everolimus dopo trattamento con TKI</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	15	5	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di terza linea con Everolimus dopo trattamento con TKI è un'opzione consigliabile.</b>				
<b>Trattamento di 3<sup>a</sup> linea con Sorafenib dopo trattamento con TKI ed Everolimus</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
Votazione	0	13	7	0
Raccomandazione:	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>La terapia di terza linea con Sorafenib dopo trattamento con TKI ed Everolimus è un'opzione consigliabile solo in casi selezionati.</b>				



## 10.3.5.

### Immunoterapia della malattia avanzata.

L'interferone alfa in uno studio randomizzato pubblicato nel 1999 è risultato essere superiore alla terapia ormonale in termini di sopravvivenza globale con un vantaggio di sopravvivenza ad 1 anno del 12% ed un aumento della sopravvivenza mediana di 2.5 mesi [22] e la metanalisi della Cockrane [23] ne ha dimostrato una percentuale di risposte obiettive dal 6 al 15% con una riduzione del 25% del rischio di progressione a fronte di un modesto beneficio di sopravvivenza rispetto al placebo (3-5 mesi) [23,24].

I pazienti con mRCC a cellule chiare, a buona prognosi e con solo metastasi polmonari sono coloro che traggono il maggior beneficio dall'immunoterapia ed in particolare dall'alfaIFN.

L'associazione di alfaIFN + IL2 + 5fluorouracile, testata in uno studio prospettico randomizzato, recentemente pubblicato, non è risultata superiore alla terapia con il solo alfaIFN [25].

L'interleukina 2 (IL-2), da anni utilizzata nel trattamento del carcinoma renale ha determinato in studi diversi una percentuale variabile di risposte obiettive (7-27%) [26-28] ma le risposte complete a lungo termine seppur in percentuale ridotta (5% a 10 anni), sono state ottenute con la schedula ev ad alte dosi [29]. Non vi sono studi di confronto fra IL-2 e BSC [23].

In sintesi, l'immunoterapia con solo alfaIFN non è raccomandata come prima linea del trattamento del mRCC ma può avere un ancora un ruolo, seppur limitato, in pazienti selezionati (buona prognosi con solo metastasi polmonare e "low tumor burden"). In pazienti altrettanto selezionati (buon PS, buona prognosi) può mantenere un ruolo l'immunoterapia con IL-2 ad alte dosi e.v. che è l'unico trattamento del mRCC ad aver determinato, anche se a prezzo di elevata tossicità rispetto all'alfaIFN, ed in percentuale ridotta, una quota di risposte complete durature. Purtroppo, un recente studio (studio SELECT) ha fallito l'obiettivo di confermare l'espressione dell'anidrasi carbonica IX come predittore di risposta all'IL-2 ad alte dosi per via e.v.

## 10.3.6.

### Bibliografia.

1. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo 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. MB
2. 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;295:2516-24. B
3. 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. M
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90. M
5. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):757-63. Epub 2009 Jul 15. ?



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;349:427-34. B
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 B
8. Bukowski RM, Kabbinavar 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. B
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 Dec 22;370(9605):2103-11. M
10. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2144-50. M
11. Bracarda S, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU* 2010 107 , 214-219 MB
12. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2137-43. M
13. 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. B
14. 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. M
15. Sternberg C, Davis DJ, Mardiac J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann J, Pandite L, Roychowdhury DF, and Hawkins RE. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1061-1068. M
16. 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. B
17. 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. M
18. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8 M
19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Jun 14. [Epub ahead of print] M





20. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. (ARCCS Study Investigators). Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272-80.
21. Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol* 2011 Feb 15 [Epub ahead of print].
22. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999 Jan;353(9146):14-7.
23. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(1):289-96.
24. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *CochraneDatabase Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425.
25. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 20;375(9715):641-8.
26. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85):622-32.
27. 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 Mar;13(3):688-96.
28. 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 Jan;23(1):133-41.
29. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32.





# 10.4.

## Tossicità dei trattamenti sistemici con farmaci a bersaglio molecolare.

### 10.4.1.

#### Analisi del contesto attuale

L'uso dei nuovi farmaci cosiddetti "biologici" causa effetti collaterali nuovi o inusuali (1,2) (Rev). Raramente tali effetti si manifestano con gravità tale da minacciare la vita del paziente; più spesso hanno ripercussioni fisiche, sociali e psicologiche che causano un sostanziale depauperamento della qualità di vita del paziente.

Nella scelta del farmaco per la terapia di prima linea del mRCC devono essere presi in considerazione i profili di tossicità e di efficacia della molecola in reazione alle caratteristiche del paziente e agli obiettivi della terapia. Per contrastare la comparsa degli eventi avversi, si possono adottare alcune misure preventive. In generale un intervento precoce può ridurre la gravità dei sintomi e massimizzare sia l'efficacia del trattamento sia la qualità di vita [3-5] [3,4 Rev].

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. riduzione dell'incidenza degli Eventi Avversi
2. riduzione della gravità degli Eventi Avversi

### 10.4.2.

#### Descrizione delle evidenze disponibili.

In considerazione dei loro specifici bersagli distinguiamo tossicità dei farmaci tirosino-chinasi ed anti-VEGF (effetti collaterali simili) e tossicità dei farmaci inibitori del complesso m-TOR [6-14]. I principali effetti collaterali, raramente severi, ma meritevoli di una attenta valutazione iniziale e di un pronto intervento sono: la cardiotoxicità (ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca), l'ipotiroidismo, la fatigue, la tossicità cutanea, la tossicità metabolica e la tossicità ematologica.



La qualità delle evidenze disponibili è costantemente molto bassa non essendo disponibili studi randomizzati di gestione delle tossicità specifiche dei farmaci a bersaglio molecolare.

### 10.4.2.1 Cardiotoxicità: ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia.

L'ipertensione è frequente con i farmaci inibitori tirosino-chinasi/anti-VEGF anche se variabile e raramente severa come riportato nella **tabella 1** [2,5-7]. Di solito l'ipertensione compare nelle prime 3 settimane ed è gestibile con i comuni farmaci anti-ipertensivi [15]. I soggetti che riportano l'ipertensione come effetto collaterale del trattamento oncologico sono quelli con anamnesi positiva per ipertensione arteriosa. Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca congestizia sono riportate in letteratura incidenze costantemente inferiori al 10%. Si assiste a riduzione della frazione d'eiezione, possibili disturbi della conduzione e raramente a scompenso cardiaco congestizio. Di solito l'insufficienza cardiaca congestizia è conseguenza di una ipertensione arteriosa mal curata. Rari sono i casi riportati di incidenti cerebrovascolari ed infarto del miocardio. La gestione dell'ipertensione prevede: monitoraggio anche domiciliare, regolarmente nelle prime settimane, mantenere uno stretto controllo con valori non superiori a 140 di massima e 80 di minima, e aggiungere farmaci quando necessario. Noi suggeriamo in caso di ipertensione arteriosa di grado 1-2 (come riportato dai criteri di tossicità del National Cancer Institute, NCI) di continuare il trattamento con il farmaco biologico; in caso di ipertensione di grado 3 aggiungere un secondo farmaco anti-ipertensivo e continuare il farmaco anti neoplastico. Se l'ipertensione scompare continuare ad usare la dose piena mentre se l'ipertensione non scompare (anche per il rischio di comparsa di insufficienza cardiaca) interrompere il farmaco biologico ed eventualmente riconsiderare dosi ridotte [15]. Non ci sono evidenze scientifiche su quale farmaco anti-ipertensivo privilegiare. Tutte le categorie di anti-ipertensivi possono essere utilizzate (calcio antagonisti, beta-bloccanti, ACE-inibitori). Importante evitare i farmaci anti-aritmici come il verapamil ed il diltiazem perché inibitori del citocromo CYP3A4 e pertanto possono interagire con il farmaco biologico utilizzato. Recenti dati della letteratura ipotizzano che l'ipertensione arteriosa possa essere un marker di efficacia dal momento che si è visto che i pazienti in trattamento con sunitinib, bevacizumab ed axitinib che sviluppavano ipertensione avevano una sopravvivenza superiore a quelle che non sviluppavano ipertensione [16]. La gestione della tossicità cardiaca prevede: valutazione e monitoraggio pre-trattamento e durante il trattamento, interruzione o riduzione della dose se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro si riduce a <50% o mostra riduzioni >20% rispetto alla situazione basale, sospensione della terapia in presenza di manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca congestizia. Prima di prescrivere farmaci biologici nei pazienti con storia di eventi cardiovascolari nei 12 mesi precedenti la terapia, il medico deve valutare attentamente i benefici e i potenziali rischi del trattamento. Appartengono a questa categoria ad alto rischio i pazienti con infarto miocardico, angina instabile, scompenso cardiaco cronico, attacco ischemico transitorio ed embolia polmonare, nonché i pazienti che sono stati sottoposti a impianto di bypass aortocoronarico.

#### Raccomandazioni

*qualità globale delle evidenze*

MEDIO BASSA

- 1. Monitoraggio della pressione arteriosa basale e nelle settimane di trattamento.**
- 2. Valutazione della frazione d'eiezione basale.**
- 3. Aggiungere farmaci anti-ipertensivi se pressione arteriosa non controllata.**
- 4. Sospendere il trattamento in presenza di manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca congestizia.**

### 10.4.2.2. Fatigue

La fatigue è una sensazione soggettiva, penosa e persistente, di stanchezza o esaurimento, imputabile al cancro o al trattamento, che interferisce con le usuali attività quotidiane (4). I farmaci a bersaglio molecolare contribuiscono fortemente alla comparsa della fatigue che appare pertanto determinata dalla presenza di più fattori: dolore, stress emotivo, anemia, alterazioni del sonno, alterazioni della nutrizione

che sono associate alla presenza di mucosite, disgeusia e diarrea ed è inoltre associata all'ipotiroidismo. La fatigue di tutti i gradi è stata rilevata con frequenza del 40- 50% nei pazienti con carcinoma renale metastatico rispettivamente naive o refrattari alle citochine e trattati poi con target-therapy. Compare in genere a partire dalla seconda o terza settimana e nell'11-12% dei pazienti raggiunge il 3° e 4° grado. La maggior parte dei pazienti può continuare a svolgere le normali attività giornaliere con modeste variazioni. In alcuni pazienti la fatigue migliora nel momento in cui la terapia della patologia di base si accompagna ad un miglioramento del quadro sintomatologico.

Gestione della fatigue:

- Informare i pazienti sulla possibilità di comparsa della fatigue
- Valutare e trattare, secondo la pratica medica standard, la possibile presenza di fattori causali sottostanti: depressione, stress emotivo, disturbi del sonno, ipotiroidismo, anemia.
- Fornire consigli di supporto se necessario. Nei cicli 1-3, monitorare regolarmente i pazienti in merito all'impatto della fatigue sulla QoL ed incoraggiare i pazienti a monitorare il proprio stato di salute.

### Raccomandazioni

*qualità globale delle evidenze*

MEDIO BASSA

- 1. Informare i pazienti sulla fatigue**
- 2. Valutare la presenza di fattori sottostanti e curarli**

#### 10.4.2.3. Disfunzioni tiroidee

Sunitinib, e Sorafenib sono stati variabilmente associati a differenti gradi di disfunzione tiroidea, dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato [17] (Rev). La prevalenza di ipotiroidismo da sunitinib varia nelle diverse casistiche dal 53-85% degli studi retrospettivi al 36-46% di quelli prospettici. Nel 18% dei pazienti affetti da carcinoma renale trattati con sorafenib è stata segnalata una condizione di ipotiroidismo. Il pazopanib sembrerebbe indurre un' alterazione della tiroide in percentuale minore (10%) rispetto al sunitinib ed al sorafenib.

Al fine di spiegare l'ipotiroidismo indotto da TKI, sono stati ipotizzati vari meccanismi: ridotta sintesi di ormoni tiroidei, da correlare all'inibizione della tireoperossidasi ed alla progressiva deplezione della riserva ormonale della ghiandola; inibizione della captazione di iodio; atrofia ghiandolare indotta attraverso l'inibizione della vascolarizzazione o l'induzione di una tiroidite.

Gestione dell'ipotiroidismo. È importante controllare la funzionalità tiroidea sia al basale sia durante la terapia. Un eventuale ipotiroidismo sub-clinico deve essere gestito con una terapia di sostituzione dell'ormone tiroideo partendo dal dosaggio più basso.

Eventuale aggiustamento della dose, in senso di aumento della levotiroxina se il valore del TSH continua ad aumentare. L'ipotiroidismo può peggiorare la fatigue del paziente.

### Raccomandazioni

#### 10.4.2.3. Disfunzioni tiroidee

*qualità globale delle evidenze*

MEDIO BASSA

- 1. L'ipotiroidismo è un effetto collaterale riscontrato con gli inibitori tirosin-chinasi**
- 2. Esso richiede il pronto intervento con terapia di sostituzione, in accordo con le attuali linee guida.-**

#### 10.4.2.4. Alterazioni cutanee e degli annessi

Lelevata concentrazione di EGFR a livello della cute è responsabile della tossicità cutanea di molti farmaci a bersaglio molecolare specifico dal momento che essi agiscono attraverso l'inibizione di questo recettore [4]. Il trattamento con TKI ed in particolar modo con Sunitinib e sorafenib è caratterizzato dalla comparsa di tossicità cutanea sottoforma di: cute secca con prurito, follicoliti, depigmentazione con assottigliamento dei capelli, colorazione giallo-verdastra della cute, rash cutaneo, con desquamazione fino alla comparsa di Hand-foot syndrome (HFS, sindrome mani-piedi). Nei trials clinici che hanno valutato la tossicità cutanea indotta dal Sunitinib e Sorafenib è comparsa nel 25% dei pazienti, sempre di grado 1-2 e solo nel 5% dei pazienti era di grado 3. Tale condizione può essere stressante e particolarmente dolorosa al punto da interferire con le attività quotidiane del paziente [3-4] (Rev)

Gestione della tossicità cutanea. Negli studi clinici con inibitori tirosino-chinasi, una HFS di grado 1-4 e di grado 3-4 si è verificata rispettivamente nel 25,6% e nel 8,1% dei pazienti.

Una corretta istruzione del paziente prima dell'inizio del trattamento, un esame clinico accurato e l'adozione di misure profilattiche (per es. manicure, pedicure) possono aiutare a controllare la tossicità cutanea. Numerose strategie per la gestione della sindrome mano-piede possono essere adottate durante il trattamento, tra cui l'impiego di bendaggi idrocolloidali, l'uso di calzature con soles spesse e l'applicazione di creme topiche emollienti, la rimozione delle vesciche.

Diversi expert opinion papers sono stati pubblicati e suggeriscono come gestire empiricamente questo tipo di tossicità.

#### Raccomandazioni

qualità globale delle evidenze

MEDIO BASSA

- 1. La tossicità cutanea è tipica con gli inibitori tirosino-chinasi.**
- 2. La sindrome mani-piedi necessita di interventi preventivi e, nel caso di sua comparsa, di un precoce trattamento.**

#### 10.4.2.5. Tossicità gastroenterica

La tossicità gastroenterica comprende la diarrea, la nausea ed il vomito (3-4).

Tali effetti collaterali sono raramente severi e frequenti con gli inibitori tirosino-chinasi.

La stomatite invece si manifesta nel 20% e nel 40% dei pazienti trattati con temsirolimus ed everolimus.

Gestione della tossicità gastroenterica. La diarrea è raramente severa e richiede trattamento standard: dieta e loperamide. Solo nei casi severi viene utilizzato l'octreotide.

Anche per la nausea ed il vomito utili i comuni presidi anti-emetici.

Prima di iniziare il trattamento si devono implementare alcuni accorgimenti utili a gestire una eventuale stomatite: fondamentali sono l'istruzione del paziente all'individuazione dei sintomi precoci di stomatite, le modificazioni alimentari e l'igiene orale.

Le modificazioni a carico del cavo orale associate sono di norma reversibili e posso generalmente essere gestite con terapie topiche locali senza la necessità di sospendere la terapia.

#### Raccomandazioni

qualità globale delle evidenze

MEDIO BASSA

- 1. La diarrea è raramente severa e richiede i comuni presidi terapeutici**
- 2. La stomatite è frequente con everolimus e di norma reversibile**

**Tab. 10.-4**  
**Principali tossicità (grado 3-4) riscontrate negli studi di fase 3.**

	Sunitinib (%)	Bevac+IFN (%)	Sorafenib (%)	Temsirolimus (%)	Everolimus (%)
Iperensione	8	3	4	-	-
Fatigue	7	12	-	11	3
Stomatite	2	-	-	1	3
Diarrea	5	2	2	1	1
Reazioni cutanee	7	-	7	4	<1
Anemia	4	-	-	20	9
Neutropenia	12	4	-	3	-
Piastrinopenia	8	2	-	1	<1
Proteinuria	-	7	-	-	-
Dispnea	-	<1	4	9	1
S. simil-influenzale	-	3	-	-	-
Riduzione LVEF *	2	<1	-	-	-
Infezioni					2

\*LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra.

#### 10.4.2.6. Tossicità ematologica

**Neutropenia** Allo scopo di prevenire/gestire la comparsa eventuale di neutropenia associata ai trattamenti prima di incominciare andrebbero adottate alcune misure profilattiche [3-4]. Informare il paziente su come ridurre il rischio di infezione e sulle norme igieniche da seguire rappresentano le strategie profilattiche più importanti. Inoltre, sia prima di incominciare il trattamento che periodicamente durante il trattamento, deve essere eseguito un emocromo completo e, in caso di neutropenia essa andrà gestita secondo la pratica medica standard. Non sono necessarie modificazioni della dose dei singoli farmaci, tranne in caso di neutropenia di grado 3-4 o qualora ad essa si associno sintomi di febbre o infezione.

**Trombocitopenia.** Allo scopo di gestire la comparsa eventuale di trombocitopenia associata alle target therapy, prima di iniziare il trattamento andrebbero adottate alcune strategie appropriate per ridurre il rischio di sanguinamenti. Come nel caso della neutropenia, il rischio di trombocitopenia andrà monitorato nel tempo mediante un emocromo. L'eventuale trombocitopenia può essere gestita con l'applicazione di pratiche mediche standard, mentre modificazioni della dose non sono generalmente necessarie, tranne che per trombocitopenie di grado 3 o qualora essa persista per più di 5 giorni [3-4].

#### 10.4.2.6. Tossicità da inibitori di m-TOR (Temsirolimus ed Everolimus)

Il profilo di tossicità di Temsirolimus e di Everolimus è risultato differente se confrontato con gli inibitori tirosino-chinasi [8,14]. Alcuni effetti collaterali, tipici delle altre categorie utilizzate nel carcinoma renale, sono rarissimi (ipotiroidismo, ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia) mentre altri sono tipici di tale classe, rari ma meritevoli di attenzione (stomatite, polmonite). I principali effetti collaterali descritti con inibitori di m-TOR comprendono: rash cutaneo (25-47%), stomatite (20-40%), diarrea (17-27%), infezioni (10-27%), edemi periferici (temsirolimus: 27%), polmonite non infettiva (everolimus: 14%), alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. In particolare sono stati riportati rari casi di polmonite grado 3 che richiedono la pronta interruzione del farmaco, ossigenoterapia e cortisonici [14].

### 10.4.3. Algoritmo terapeutico riassuntivo

<b>Tabella 10.-5 Istologia a cellule chiare</b>			
Pazienti		Terapia di prima scelta	Opzioni di seconda scelta
Non pretrattati	Rischio prognostico: favorevole o intermedio	Sunitinib Bevacizumab + IFN-alfa Pazopanib	IL-2 alte dosi (pazienti selezionati) Sorafenib (pazienti selezionati) Osservazione
	Rischio prognostico: sfavorevole	Temsirolimus	Sunitinib
Pretrattati	Con citochine	Sorafenib o Pazopanib	Sunitinib
	Con TKI	Everolimus	Altro TKI

<b>Tabella 10.-6 Istologia non a cellule chiare</b>		
Pazienti	Terapia di prima scelta	Opzioni di seconda scelta
Rischio prognostico: favorevole o intermedio	Trials clinici	Sorafenib Temsirolimus
Rischio prognostico: sfavorevole	Temsirolimus	Sunitinib

### 10.4.3. Bibliografia

1. Ravaud A, Wallerand H, Culine S, Bernhard JC, Fergelot P, Bensalah K, Patard JJ. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 54:315-25. Rev
2. Di Lorenzo G, Autorino R and Sternberg CN. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Recent Advances in the Targeted Therapy Era. *Eur Urol* 2009. Rev
3. Bohjani N, Jeldres C, Patard JJ et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 53 (5): 917-30. Rev
4. Guevremont C, Alasker A and Karakiewicz PL. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009 Sep;3(3):170-9. Rev
5. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2009, EAU guidelines (ISBN 978-90-79754-09-0), available to all members of the European Association of Urology at their website - <http://www.uroweb.org>. LG
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356: 115–24. M
7. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–11. M
8. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144-50 M
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137-43. M
10. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:2271–81. M
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1061-8. M
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:125–34. M
13. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3312-8. M
14. Motzer R, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 372:449-56. M
15. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 1535-42. MB
16. Rini BI, Cohen DP, Lu D, et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. Proceedings from 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, US, March 2010. Abstract n. 312.
17. Torino F, Corsello SM, Longo R et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6 (4): 219-28. Rev
18. Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *J Support Oncol*. 2011 Jan-Feb;9(1):13-23.
19. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Jun;47(9):1287-98.





# 11.

## Follow up





## 11. Follow Up

Argomenti	Definizione dei quesiti	Popolazione	Confronto
11.1.- Follow up	Può il follow up dopo nefrectomia influenzare la sopravvivenza ?	Pazienti operati di nefrectomia	Indagine cliniche/strumentali eseguite per sintomi/segni sospetti per recidiva
11.2.- Prognosi	Quale ruolo dei nuovi marcatori/modelli predittivi per definire la prognosi	Pazienti operati di nefrectomia	Determinazione della prognosi esclusivamente con strumenti tradizionali (TNM, istotipo, grading)





# 11.1.

## Valutazione della prognosi dei pazienti operati di nefrectomia o resezione renale

### 11.1.1.

#### Analisi del contesto attuale.

I fattori prognostici classici della neoplasia renale parenchimale dell'adulto sono il TNM, il grado di Fuhrman, l'istotipo, i sintomi (presentazione clinica) e/o lo stato di salute generale alla diagnosi. Recentemente sono stati studiati una varietà di marcatori molecolari su siero, su urine e su tessuto. I "nuovi" marcatori prognostici sono modelli predittivi che includono i fattori prognostici classici e uno o più dei marcatori molecolari.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Efficienza prognostica riguardante la sopravvivenza per ogni causa
2. Efficienza prognostica riguardante la sopravvivenza cancro specifica
3. Efficienza prognostica riguardante la sopravvivenza libera da progressione

### 11.1.2.

#### Descrizione delle evidenze disponibili.

I seguenti modelli predittivi sono stati validati su popolazioni esterne con un buon indice di concordanza:

- nomogramma, di Kattan: include il TNM, la dimensione della neoplasia, l'istotipo e la presentazione clinica. Per ciascun soggetto calcola la probabilità di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni.
- California Los Angeles Integrated Staging System (UISS): include il TNM, l'ECOG performance status (PS) score, il grado di Fuhrman. L'UISS stratifica in basso, medio e alto rischio di morte per ogni causa distinguendo per pazienti non metastatici e metastatici alla diagnosi



- 'Stage Size Grade Necrosis' (SSIGN): include TNM, grado di Fuhrman e necrosi. Attribuisce in punteggio e stratifica i pazienti per sopravvivenza per ogni causa.
- UCLA Integrated Staging e lo score di Leibovich: includono T, grado istologico e performance status e stratificano i pazienti per rischio di morte per ogni causa.
- modelli predittivi di Yalcinoglu e di Cindolo: includono la presentazione clinica e la dimensione della massa renale per stratificare i pazienti per rischio di recidiva. [1-9]

In generale i modelli predittivi sono superiori ai singoli parametri presi in considerazione nel predire la sopravvivenza libera da recidiva, cancro specifica, per ogni causa [1-9] e la sopravvivenza "condizionale" (ovvero computata dopo un determinato periodo già passato libero da malattia) [10]

I confronti tra modelli predittivi dimostrano indici di concordanza contrastanti nei diversi studi [1-9]

In particolare il nomogramma di Kattan risulta in più studi, in termini di indice di concordanza, superiore rispetto ad altri modelli predittivi nel predire la sopravvivenza per ogni causa, cancro specifica o libera da recidiva [1,7]

Un modello predittivo, sviluppato prospetticamente, che include le molecole CA9, PTEN, vimentina, p53, la categoria T e il performance status, è superiore in termini di indice di concordanza a UCLA Integrated system. Tuttavia la molteplicità delle molecole da esaminare ne rende chiaramente l'applicabilità clinica limitata [2]

I modelli predittivi con validazione esterna, retrospettiva o prospettica, che includono i fattori prognostici classici e la PCR hanno una affidabilità maggiore dei modelli predittivi che non la includono in uno studio prospettico e in uno studio di validazione esterna che dimostra un indice di concordanza superiore [5,6]

Infine, non hanno validazione esterna ma sono di estremo interesse per la loro applicabilità clinica il modello predittivo che include Charlson Comorbidity index e filtrazione glomerulare per stratificare i pazienti operati di nefrectomia parziale/radicale per neoplasia clinicamente localizzata in base alla sopravvivenza per ogni causa [10] e il modello predittivo che include TNM e presentazione clinica per calcolare la sopravvivenza "condizionale" [11]

<b>Raccomandazioni</b>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce l'uso di marcatori prognostici aggiuntivi (PCR) specialmente nell'ambito di modelli predittivi</b>				

### 11.1.3. Bibliografia

1) Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, de La Taille A, Altieri V, Lobel B, Zigeuner RE, Artibani W, Guillé F, Abbou CC, Salzano L, Gallo C. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. Cancer. 2005 Oct 1;104(7):1362-71.

- 
- 
- 
- 2) Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, Shi T, Beldegrun AS, Horvath S, Figlin RA. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2005 May;173(5):1496-501.
  - 3) Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, 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 Apr;175(4):1235-9.
  - 4) Fujii Y, Saito K, Iimura Y, Sakai Y, Koga F, Kawakami S, Kumagai J, Kihara K. External validation of the Mayo Clinic cancer specific survival score in a Japanese series of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2008 Oct;180(4):1290-5; discussion 1295-6. Epub 2008 Aug 15.
  - 5) Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, McMillan DC. Prospective study of the relationship between the systemic inflammatory response, prognostic scoring systems and relapse-free and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal cancer. *BJU Int.* 2008 Apr;101(8):959-63. Epub 2008 Jan 8.
  - 6) Iimura Y, Saito K, Fujii Y, Kumagai J, Kawakami S, Komai Y, Yonese J, Fukui I, Kihara K. Development and external validation of a new outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy based on preoperative serum C-reactive protein and TNM classification: the TNM-C score. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):1004-12; discussion 1012. Epub 2009 Jan 16.
  - 7) Liu Z, Lv J, Ding K, Fu Q, Cao Q, Wang F. Validation of the current prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy in Chinese population: a 15-year single center experience. *Int J Urol.* 2009 Mar;16(3):268-73. Epub 2008 Dec 14.
  - 8) Tan MH, Kanesvaran R, Li H, Tan HL, Tan PH, Wong CF, Chia KS, Teh BT, Yuen J, Chong TW. Comparison of the UCLA Integrated Staging System and the Leibovich score in survival prediction for patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2010 Jun;75(6):1365-1370; 1370.e1-3.
  - 9) Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, Langner C, Pummer K. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol.* 2010 Jan;57(1):102-9. Epub 2008 Nov 28.
  - 10) Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Isbarn H, Jeldres C, Perrotte P, Sun M, Ficarra V, Zigeuner R, Tostain J, Mejean A, Cindolo L, Pantuck AJ, Beldegrun AS, Zini L, de la Taille A, Chautard D, Descotes JL, Shariat SF, Valeri A, Mulders PF, Lang H, Lechevallier E, Patard JJ. Conditional survival predictions after nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009 Dec;182(6):2607-12. Epub 2009 Oct 17.
  - 11) Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, Yossepowitch O, Kagiwada M, Russo P. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc.* 2008 Oct;83(10):1101-6.



# 11.2.

## Impatto del follow up sulla sopravvivenza

### 11.2.1.

#### Analisi del contesto attuale.

Il follow up consiste nell'esecuzione periodica di indagini cliniche/strumentali finalizzate alla diagnosi di recidiva, follow up oncologico, di insufficienza renale, follow up funzionale, in assenza di sintomi o segni. Non è chiaro il ruolo dell'anticipazione diagnostica derivante da un follow up regolare sulla sopravvivenza.

#### Outcomes

La commissione ha ritenuto rilevanti i seguenti outcomes:

1. Tassi di incidenza di trattamenti secondari alla diagnosi di recidiva
2. Sopravvivenza cancro specifica
3. Sopravvivenza per ogni causa

### 11.2.2.

#### Descrizione delle evidenze disponibili.

Le evidenze a riguardo dell'esecuzione di un follow up oncologico sono di natura retrospettiva, estrapolate da studi non dedicati, e con risultati contrastanti a riguardo della sopravvivenza [1,2,3].

L'incidenza di trattamenti secondari non è distinta tra pazienti asintomatici/sintomatici alla diagnosi. Essa varia da 16/34 (47%) a 93/133 (70%) per i trattamenti chirurgici e da 11/34 (32%) a 40/193 (21%) per i trattamenti medici [1,2]

La diagnosi di recidiva renale è avvenuta senza sintomi, quindi identificata dalle indagini del follow up, in circa 2/3 dei pazienti in ciascuna delle 3 serie esaminate [1,2,3]. Nonostante ciò non è stata osservata nessuna differenza di sopravvivenza cancro specifica (e per ogni causa [1]) in 2 serie [1,3] che contano

rispettivamente 34 recidive locali su 1165 nefrectomie radicali [1] e 54 recidive locali su 2945 nefrectomie radicali [2]. Nella serie dell'Università di Brescia, Italia, la differenza di sopravvivenza a 2 anni è ampia, 63% versus 30% ( $p < 0.001$ ), in analisi univariata, su di un totale di 193 recidive, locali o sistemiche, in 814 operati di nefrectomia parziale/totale. Purtroppo non sono riportati gli intervalli di confidenza [2].

Non esistono studi in letteratura dai quali si possa evincere una evidenza a riguardo dell'effetto dell'anticipazione diagnostica dell'insufficienza renale sulla sopravvivenza.

Gli schemi di sorveglianza oncologici/funzionali proposti variano in base al rischio di dell'evento recidiva, morte per neoplasia o per ogni causa nonostante non sia ancora chiaro l'impatto sulla sopravvivenza [1,2,3]

<i>Raccomandazioni</i>				
<i>qualità globale delle evidenze</i>		MODERATA		
<i>bilancio beneficio/rischio</i>		INCERTO		
<b>Votazione</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Raccomandazione:</b>	positiva forte	positiva debole	negativa debole	negativa forte
<b>Si suggerisce di eseguire il follow up dopo nefrectomia (eventualmente modulato sulla base dell'applicazione di modelli predittivi)</b>				

### 11.2.3. Bibliografia

- 1) Bruno JJ 2nd, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int.* 2006 May;97(5):933-8.
- 2) Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, Simeone C. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int.* 2007 Feb;99(2):296-300
- 3) Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009 May;181(5):2044-51. Epub 2009 Mar 14





# 12. Appendici







***VEDI***  
**VERSIONE on line**  
**disponibile da gennaio 2012**  
**sul sito:**  
**[www.auro.it](http://www.auro.it)**



