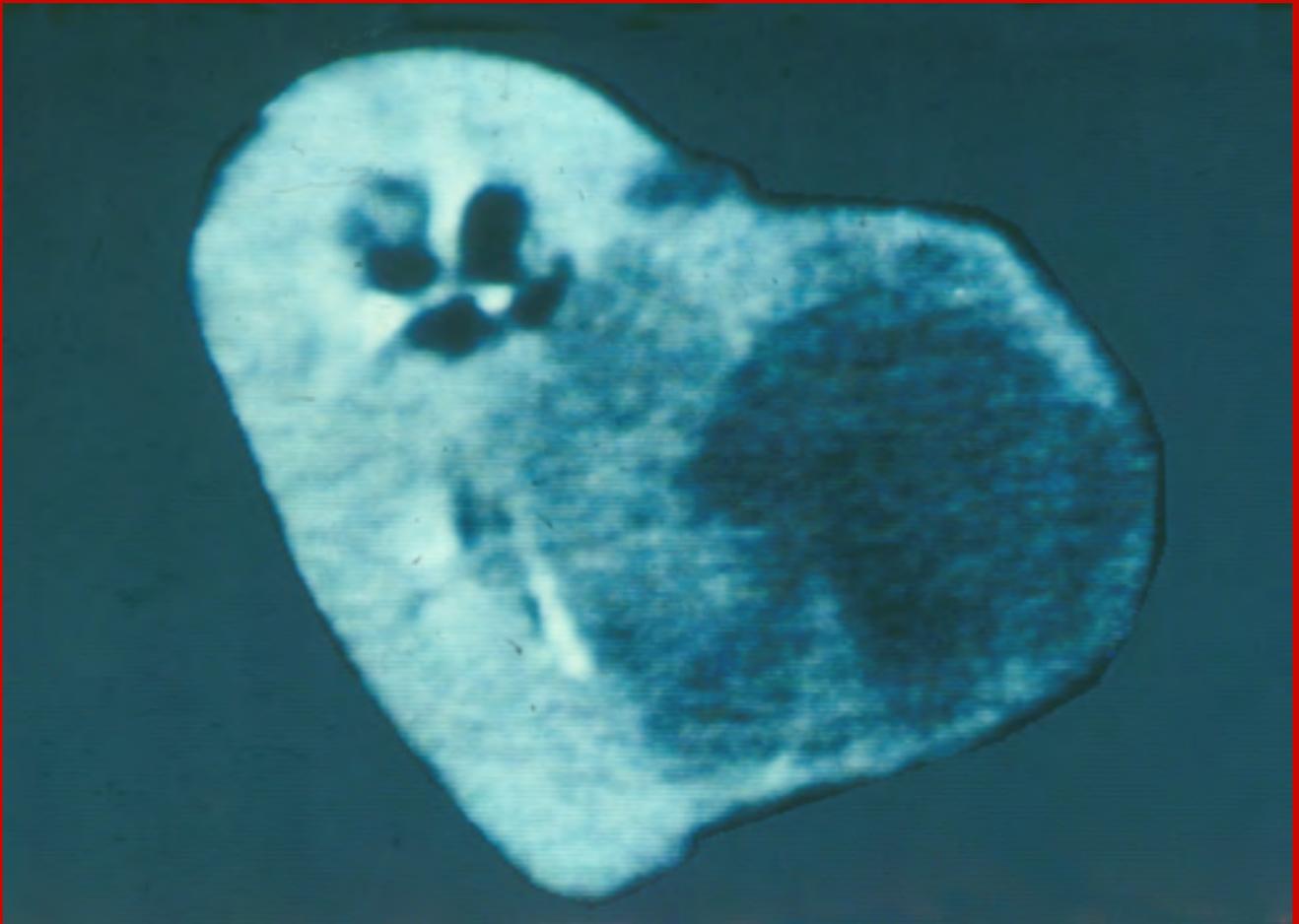




La Prevenzione Urologica



IL CARCINOMA RENALE

Roberto Benelli, Andrea Gavazzi, Arben Belba





LEGA TUMORI SEZIONE DI PRATO

La Prevenzione Urologica
LILT Sezione di Prato

Carcinoma renale
il ruolo attuale della prevenzione
e della chirurgia robotica

Roberto Benelli* Andrea Gavazzi° Arben Belba°

con la collaborazione di:

Stefano Tazzioli° Marco Gavazzi°° Alessandro Fiorini**

Serena Grazzini Bucci**

Costanza Fatighenti Benedetta Marchesini****

* Direttore Sanitario LILT Sez. di Prato - già Direttore UO Urologia -Prato

° Chirurgia Robotica - Centro Oncologico Fiorentino (CFO)

°° Urologia - Prato ** LILT Sez. di Prato



Carcinoma renale

il ruolo attuale della prevenzione e della chirurgia robotica

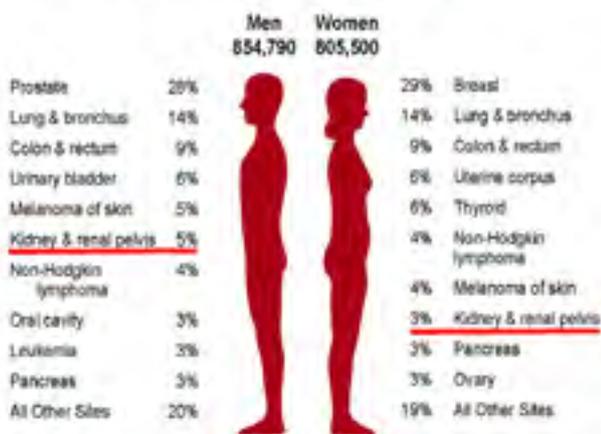
INTRODUZIONE

Il carcinoma renale rappresenta, nei paesi occidentali, il 3-4% delle neoplasie dell'adulto con un picco di incidenza fra i 60 ed i 70 anni ed un rapporto maschio-femmina di 2:1 (fonte AIOM, 2013). L'Italia, rispetto ad altri paesi, registra una relativa maggiore incidenza di tumori del rene (4,2 % nel sesso maschile e 2,6% nel sesso femminile). Nella tabella sono indicati i casi stimati di tumori del rene negli Stati Uniti nel 2013. La triade sintomatologica (ematuria, dolore, massa palpabile) caratteristica del carcinoma renale è ormai relegata al passato ed ai libri di chirurgia urologica degli anni 60'. Ancor oggi tuttavia, ma solo sporadicamente, la triade si ripresenta, soprattutto nei soggetti di età avanzata che non effettuano alcun controllo clinico. La maggioranza dei tumori del rene (oltre il 50%) viene infatti diagnosticata casualmente per esami eseguiti per altra patologia o nel corso di un regolare percorso di prevenzione oncologica spontanea. La neoplasia viene quindi spesso osservata in una forma ancora localizzata, confinata al rene (cat. T1) suscettibile di intervento chirurgico conservativo di enucleoresezione o di nefrectomia parziale. Si può in tal modo evitare la nefrectomia radicale con le ovvie conseguenze che derivano quando sussista una ridotta funzione del rene adelfo o in presenza di una condizione di monorene. Ancor oggi comunque è rilevante il numero dei casi con neoplasia localmente avanzata o già metastatica con manifestazioni a carico dei polmoni (oltre il 50% dei casi), le ossa ed il fegato che pongono seri problemi da un punto di vista terapeutico.

IL RUOLO DELLA PREVENZIONE

La **prevenzione primaria** dei tumori del rene si fonda sull'adozione di un idoneo stile di vita, come per altri tumori molto più frequenti, ed in particolare sulla lotta al fumo di sigaretta, all'obesità ma anche all'esposizione a fattori di rischio occupazionali. Per quanto riguarda l'obesità è riportato il fenomeno noto come *obesity paradox*. Gli studiosi del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York

Estimated New Cancer Cases* in the US in 2013



*Excludes basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

CARCINOMA RENALE: FATTORI DI RISCHIO

- Età**: il rischio aumenta con l'incremento dell'età
- Sesso**: il sesso maschile è il più colpito
- Fumo di sigaretta**: i forti fumatori sono a rischio
- Obesità**
- Fattori occupazionali**: esposizione occupazionale all'asbesto ed al cadmio
- Iperensione arteriosa**
- Sindrome di von Hippel-Lindau** malattia rara a carattere ereditario trasmessa dal gene VHL caratterizzata da tumori renali multipli, emangiomi, feocromocitomi
- la dialisi di lunga durata**

CARCINOMA RENALE: MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il carcinoma del rene il più delle volte è asintomatico e la diagnosi viene posta in corso di una ecografia dell'addome. La triade classica (dolore, ematuria, massa palpabile) espressione di malattia avanzata si presenta solo in un 10% dei pazienti. Talvolta la neoplasia può presentarsi con il quadro di una sindrome paraneoplastica: perdita di peso, febricola serotina, sudorazione notturna, ipertensione arteriosa (iperincretione di renina), ipercalcemia (produzione di un peptide paratormono-simile), policitemia (iperproduzione di eritropoietina), incremento della VES, alterazione degli esami di funzionalità epatica. Altre volte si presenta con segni riconducibili a localizzazioni metastatiche (dolore scheletrico, sindrome neurologica), improvvisa comparsa di varicocele dx.

hanno osservato infatti che mentre l'obesità è un fattore di rischio per il carcinoma renale, i pazienti obesi e in sovrappeso affetti da questa neoplasia presentano una maggiore sopravvivenza. La causa di questo paradosso è da imputare a fattori genetici infatti i pazienti normopeso presentano iperespressione del gene FASN (*Fatty Acid Synthase*) che è un sistema enzimatico, codificato dal gene FASN, che catalizza la sintesi di acidi grassi ed è associato ad una più rapida crescita neoplastica (*Hakimi et al. J Natl Cancer Inst. 2013; vol 105 (24): 1862-1870.*).

Il cardine della prevenzione risiede soprattutto nella **prevenzione secondaria** e quindi nella diagnosi precoce e nella possibilità di scoprire la neoplasia quando è ancora di dimensioni contenute da permettere la radicalità chirurgica e la conservazione dell'organo.

In questi casi sarà possibile effettuare l'intervento con chirurgia robotica che sta via via prendendo il posto della chirurgia a cielo aperto e delle tecniche laparoscopiche.

Un piccolo tumore renale solido, che si manifesta nello spessore del parenchima renale, o con protrusione verso il seno renale o verso l'esterno, non è sempre facilmente diagnosticabile. Il nodulo, generalmente singolo, presenta ecogenicità variabile ed appare più spesso iperecogeno nei casi con diametro inferiore a 3 cm o iso-ipoecogeno e disomogeneo, per fenomeni necrotici, con possibili aree cistiche e calcificazioni, nelle forme più voluminose. Nel carcinoma è inoltre presente una discreta vascolarizzazione lesionale con vasi ad elevata velocità di flusso. Talvolta con l'ecografia si riescono ad evidenziare una pseudocapsula, che appare come una rima ipoecogena che circonda la lesione tumorale, e la presenza di piccole cisti intralesionali. Nelle neoplasie di piccolo diametro si pongono problemi di identificazione e caratterizzazione e risulta importante differenziarle da pseudotumori dovuti a dismorfismi, da formazioni iperecogene riferibili ad angiomiolipomi, da pseudonodularità iperecogene, focolai di nefropatia focale, etc.

Nelle forme di carcinoma renale infiltrante si può rilevare il sovertimento del grasso del seno renale, la

CARCINOMA RENALE: ISTOLOGIA

I tumori del rene si suddividono in **tumori del parenchima renale** e **tumori a cellule transizionali** (uroteliomi). I tumori maligni del parenchima renale sono rappresentati da:

- Carcinoma a cellule chiare o "convenzionale"**
- Carcinoma papillare o cromofilo.** Può essere mono o multifocale e talora bilaterale. E' associato a sindromi genetiche ed ereditarie
- Carcinoma a cellule cromofobe.** Questi tumori possono assumere voluminose dimensioni ma sono considerati meno aggressivi
- Oncocitoma.** E' caratterizzato da voluminose cellule eosinofile
- Carcinoma dei dotti collettori.** E' molto raro e più comune nei giovani adulti. E' molto aggressivo.
- Altre varianti**

Il carcinoma a cellule chiare rappresenta il 60-70% dei casi e prende origine dai tubuli contorti prossimali. I tumori a cellule transizionali (uroteliomi), al contrario, derivano dall'epitelio di rivestimento delle cavità renali e si possono manifestare nelle cavità renali, negli ureteri e in vescica.

presenza di caliectasie legate ad infiltrazione neoplastica della pelvi renale, la disomogeneità del grasso perirenale. Per una valutazione dell'estensione neoplastica è tuttavia necessario ricorrere a Tc addome con mezzo di contrasto o a Risonanza magnetica nucleare.

Da un punto di vista ecografico può essere talora difficile la differenziazione del carcinoma renale da lesioni cistiche complesse data la difficoltà a rilevare la presenza di vascolarizzazione lesionale dovuta alla neoplasia.

Molto importante è il ruolo della **prevenzione terziaria**. Occorre considerare come alcune neoplasie sono particolarmente aggressive anche se confinate al rene e di piccole dimensioni. Tali neoplasie possono dare metastasi ad altri organi, per via linfatica od ematica, specialmente fra il secondo ed il terzo anno dall'intervento chirurgico. Per questo motivo sono necessari controlli ravvicinati nel tempo (ecografia dopo tre mesi, ecografia+Rx torace dopo sei mesi, Tc con mdc dopo un anno). Dall'esperienza diretta il paziente, anche se operato con intervento giudicato radicale, può manifestare metastasi anche a distanza di molti anni, addirittura oltre 20 anni, Si possono avere anche la ripresa locale della neoplasia dopo nefrectomia con occupazione della loggia renale da parte di tessuto neoplastico, la comparsa di neoplasie metacrone sul rene operato in modalità conservativa e le metastasi alla ghiandola surrenale. Da quanto detto risulta importante non solo arrivare alla diagnosi e all'intervento precoce ma anche attuare un regolare follow-up postoperatorio da protrarre negli anni per cogliere in tempo segni di evoluzione della patologia neoplastica. Il paziente operato per carcinoma renale, di conseguenza, dovrà seguire un corretto stile di vita e continuare i controlli strumentali nel tempo.

CARCINOMA RENALE – TNM (2009): Categoria T

Tx Tumore primario non valutabile

T0 Nessuna evidenza di tumore primario

T1 Tumore confinato al rene il cui diam. maggiore è ≤ 7 cm

T1a Il Tumore ha il diam. maggiore ≤ 4cm

T1b il Tumore ha il diam. maggiore compreso fra 4 e 7 cm

T2 Tumore confinato al rene il cui diam. maggiore è > 7 cm

T2a Tumore il cui diam. maggiore è >7cm ma ≤10 cm

T2b Tumore il cui diam. maggiore è > 10 cm

T3 Il Tumore infiltra le vene principali o i tessuti perirenali senza superare la fascia del Gerota e non invade la ghiandola surrenalica

T3a Il Tumore si estende alla vena renale o al tessuto adiposo perirenale e/o al seno renale

T3b il Tumore si estende alla vena cava

T3c il Tumore si estende alla vena cava sopradiaphragmatica o invade la parete venosa

T4 Il Tumore si estende oltre la fascia del Gerota

CARCINOMA RENALE

Gradazione secondo Fuhrman (1982): si fonda sulla valutazione citologica del grado di differenziazione nucleare.

Grado 1: le cellule tumorali hanno nucleo piccolo, uniforme, rotondo privo di nucleoli

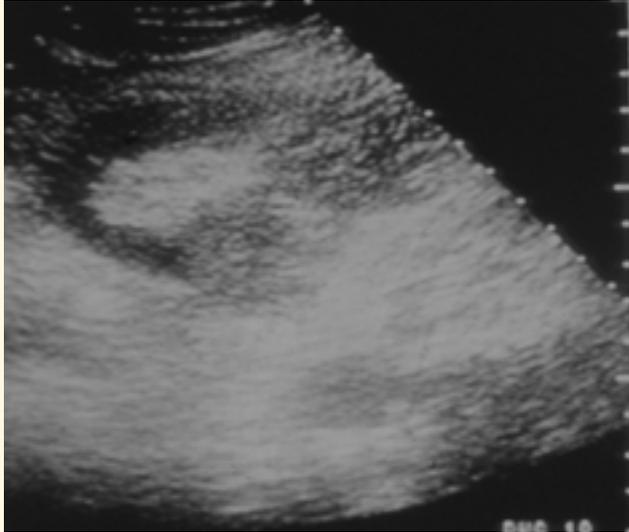
Grado 2: il nucleo è più voluminoso ed irregolare con nucleoli evidenti ad ingrandimento 400x

Grado 3: i nuclei sono ancora più grandi con evidenti irregolarità dei contorni e nucleoli prominenti anche a piccolo ingrandimento (100x)

Grado 4: le cellule hanno nucleo bizzarro, multilobulato e presentano grossolane deposizioni di cromatina.

CARCINOMA RENALE: CASI CLINICI

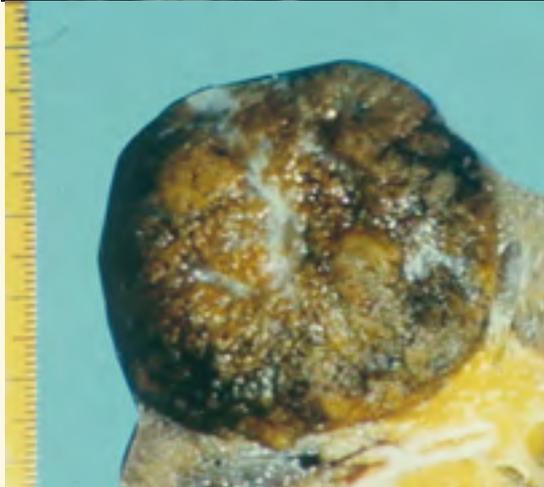
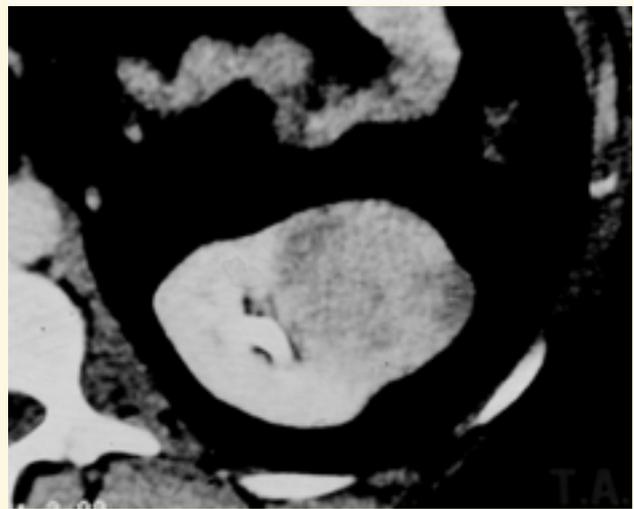
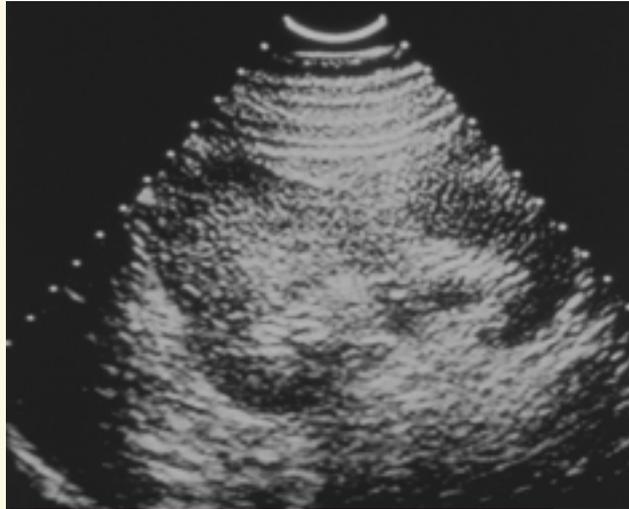
Le immagini riportate si riferiscono a manifestazioni di carcinoma renale come giunte alla nostra osservazione. Alcune di esse sono tratte dal volume *"Oncologia Urologica"* di Roberto Benelli e Marco Gavazzi".



Ecografia renale: neof ormazione iperecogena riferibile a neoplasia.



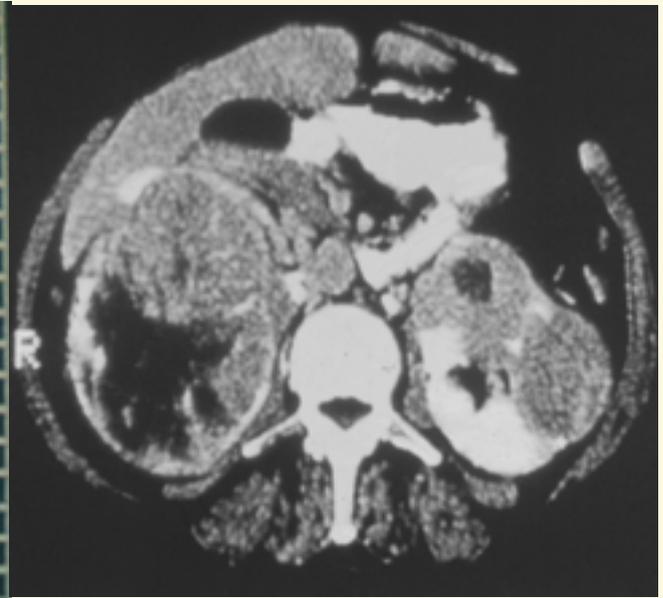
Ecografia renale: neof ormazione iperecogena riferibile a neoplasia.



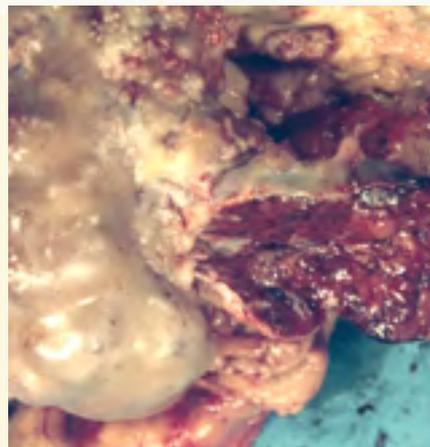
Ecografia renale - Tc con mdc - Reperto operatorio: carcinoma renale trattato con nefrectomia parziale.



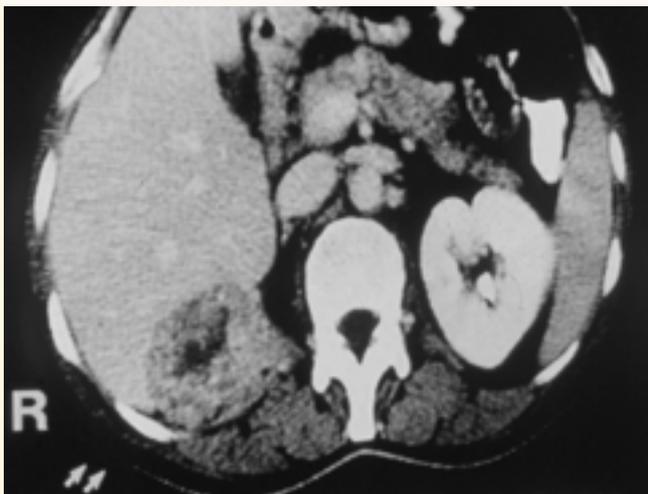
Ecografia renale: voluminosa neoplasia renale con ampia area di colliquazione.



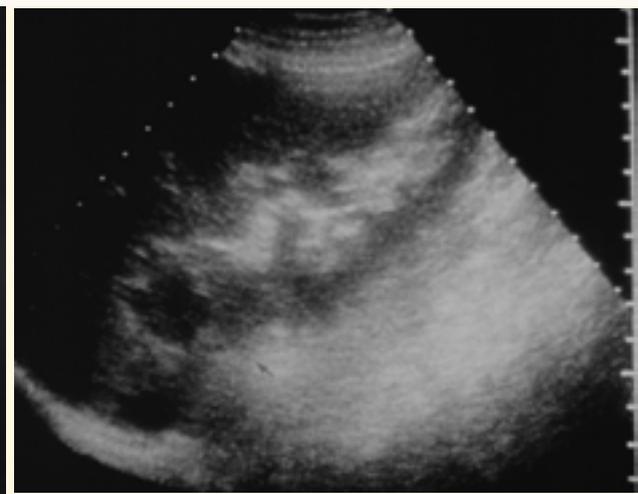
Tc addome: neoplasia renale bilaterale.



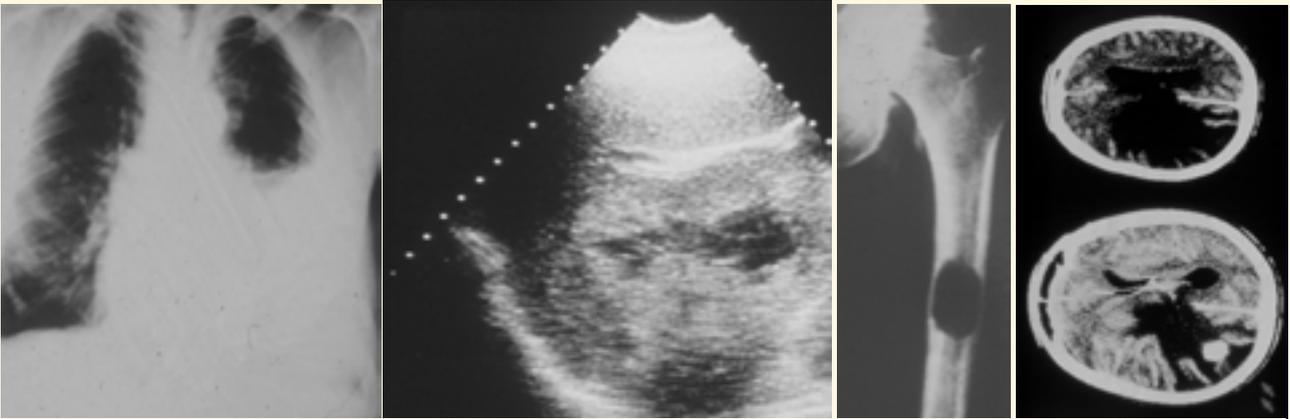
Carcinoma renale dx con estensione alla vena renale ed alla vena cava inferiore: reperto operatorio - Cavografia.



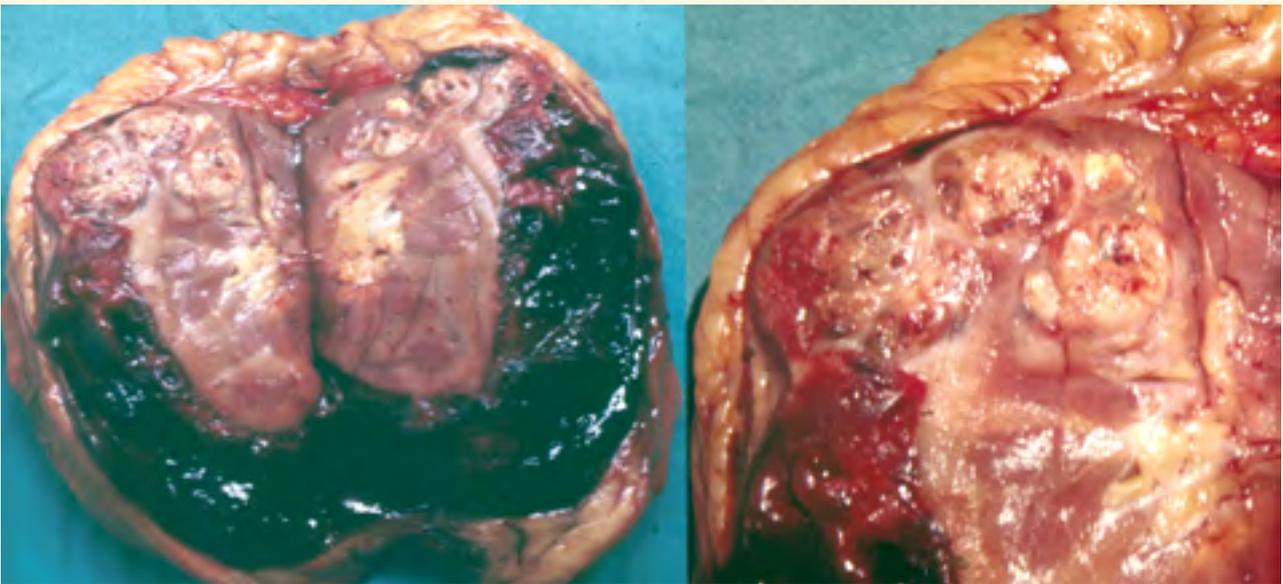
Tc addome: recidiva neoplastica dopo nefrectomia renale dx per carcinoma renale.



Ecografia: metastasi alla ghiandola surrenale dx da carcinoma renale.



Rx torace, Ecografia epatica, Rx femore sn, Tc Cerebrale: metastasi toraciche, epatiche, ossee, cerebrali da carcinoma renale.



Raro caso di Sindrome di Wunderlich: ematoma spontaneo perirenale che, nel nostro caso, è dovuto a carcinoma renale. Reperto operatorio dopo nefrectomia d'urgenza.



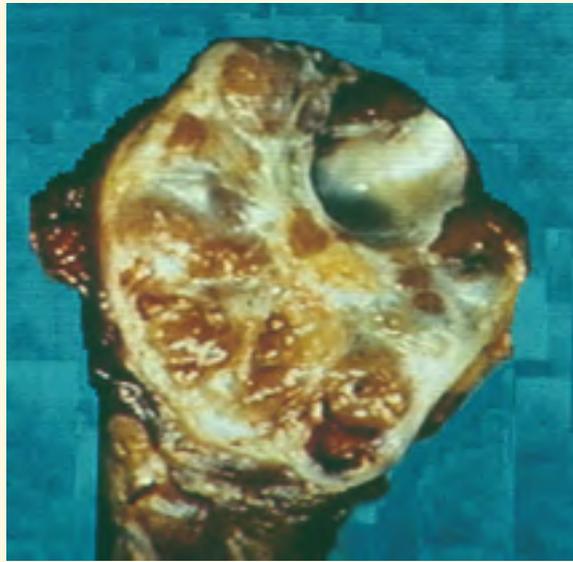
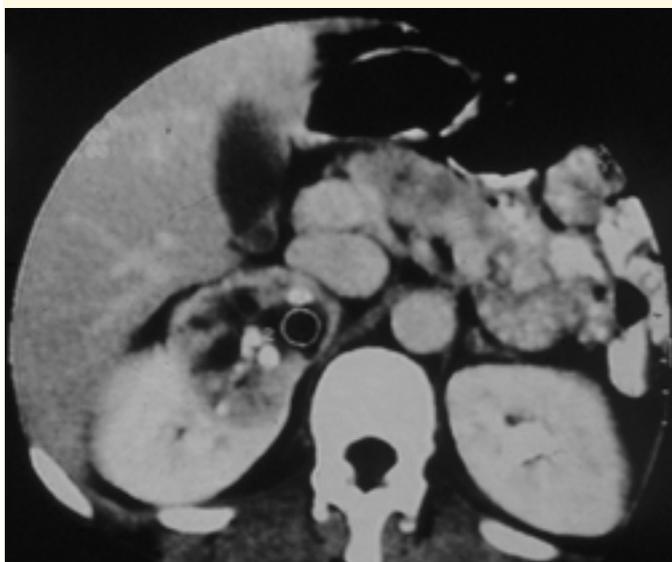
Carcinoma renale sn multifocale: reperto operatorio.



Carcinoma renale: reperto operatorio dopo tumorectomia.

L'EVOLUZIONE DELLA TECNICA CHIRURGICA

Il trattamento di elezione dei tumori renali, anche nelle forme avanzate ad estensione estrarenale, è l'intervento chirurgico data la nota resistenza del carcinoma renale alla terapia medica. L'intervento, in tempi ormai passati, consisteva nella nefrectomia a cielo aperto la cui prima descrizione si deve a *Gustav Simon* presso l'Università di Heidelberg nel 1869. Doveva passare più di un secolo perchè le procedure chirurgiche lasciassero, via via, il campo alla chirurgia laparoscopica prima e robotica successivamente. Solo nel 1991 infatti veniva effettuata la prima nefrectomia laparoscopica ad opera di *Ralph Clayman* all'Università di Saint Louis e nel 2000 è stato effettuato il primo intervento di nefrectomia robotica ad opera di *Bertrand Guillonnet* all'Istitut Mutualiste Montsouris a Parigi. Il perfezionamento delle tecniche ha portato oggi all'affermazione della chirurgia robotica per il trattamento conservativo dei tumori del rene di categoria T1. E' possibile eseguire l'**enucleoresezione** o la **nefrectomia parziale**. Nel primo caso si asporta il tumore insieme alla pseudocapsula includendo anche un margine di parenchima sano circostante. I tumori del rene, comprimendo il parenchima renale circostante, determinano infatti la formazione di strati concentrici a buccia di cipolla facilmente individuabili con possibilità di resezione e asportazione del tumore per via smussa. In caso di nefrectomia parziale, al contrario, la neoplasia è resecata con l'impiego del bisturi. Questa modalità tecnica offre maggiori garanzie di radicalità oncologica quando la pseudocapsula non è integra. Le condizioni per poter attuare un intervento conservativo (*nephron sparing surgery*) sono rappresentate dalle dimensioni e dalla sede della neoplasia. Le dimensioni ottimali sono considerate minori di 4 cm ma possono essere estese a 7 cm con risultati oncologici paragonabili a quelli della chirurgia radicale (*Martorana et al. European Urology 2006; s5: 600-609.*). Inoltre il tumore deve essere preferenzialmente periferico e non deve interessare l'ilo renale ed il sistema pielocaliciale. Ne consegue l'importanza di arrivare ad una diagnosi precoce che possa permettere l'adozione della chirurgia robotica che offre il grande vantaggio di una visione 3D in alta definizione con ingrandimento fino a 10 volte. I bracci articolati del Robot da Vinci hanno una libertà di movimento completa che permette di sezionare il parenchima renale mantenendo un margine di sicurezza di 0,5-1 cm intorno alla neoplasia. Per l'esecuzione dell'intervento è in genere necessario clampare temporaneamente l'arteria renale. Occorre quindi preparare e isolare preventivamente il peduncolo vascolare per poter far fronte ad una eventuale emorragia. Nelle immagini si evidenziano un caso di nefrectomia parziale e i tempi dell'intervento di enucleoresezione robotica per carcinoma renale di categoria T1a.



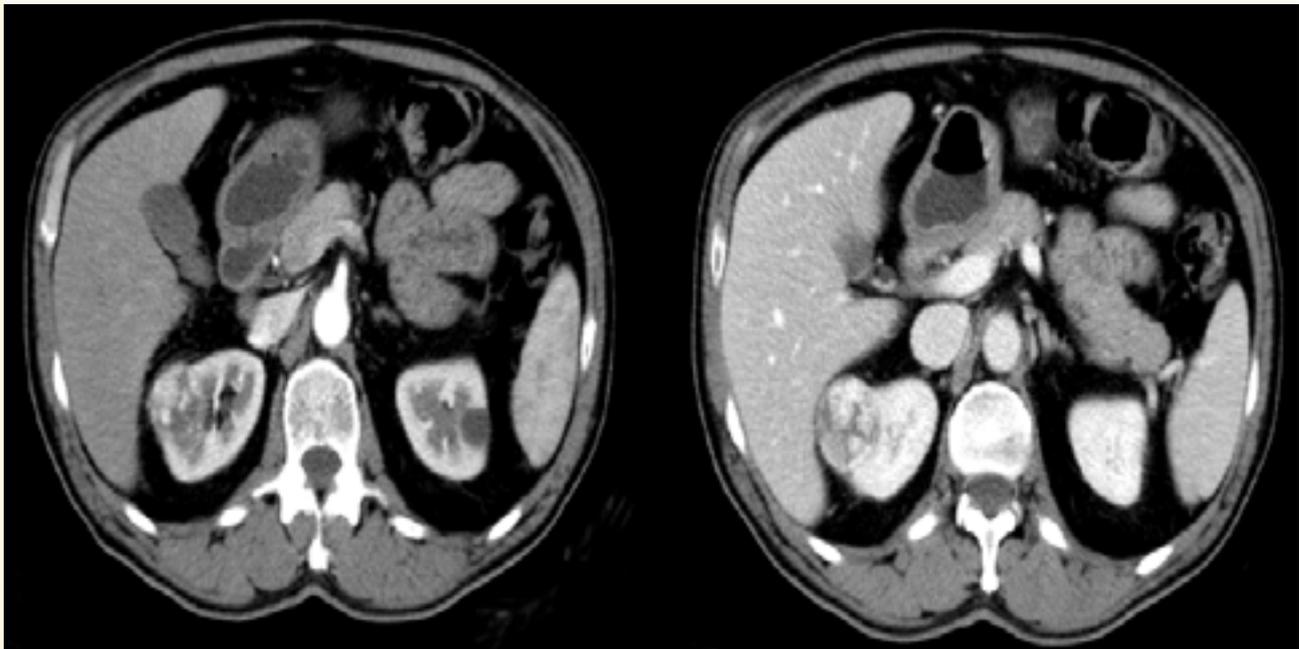
Carcinoma renale dx del polo superiore (diam. maggiore = 7 cm): Tc addome e reperto operatorio dopo resezione polare.

ENUCLEORESEZIONE ROBOTICA DI CARCINOMA RENALE: CASO CLINICO

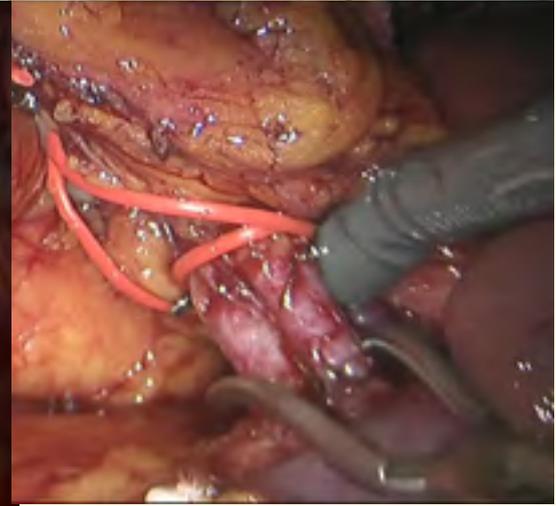
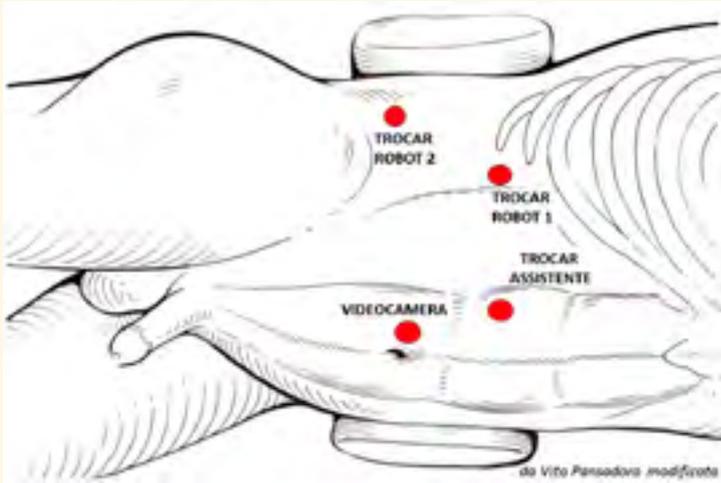
Soggetto di sesso maschile di 62a, asintomatico, in follow-up presso la LILT sez. di Prato per patologia prostatica. Al controllo urologico viene diagnosticata neoplasia del polo superiore del rene dx per la quale il paziente è stato sottoposto ad intervento di enucleoresezione robotica. Il video dell'intervento è visibile sul sito della LILT (www.legatumoriprato.it) e su youtube (LILTPRATO).



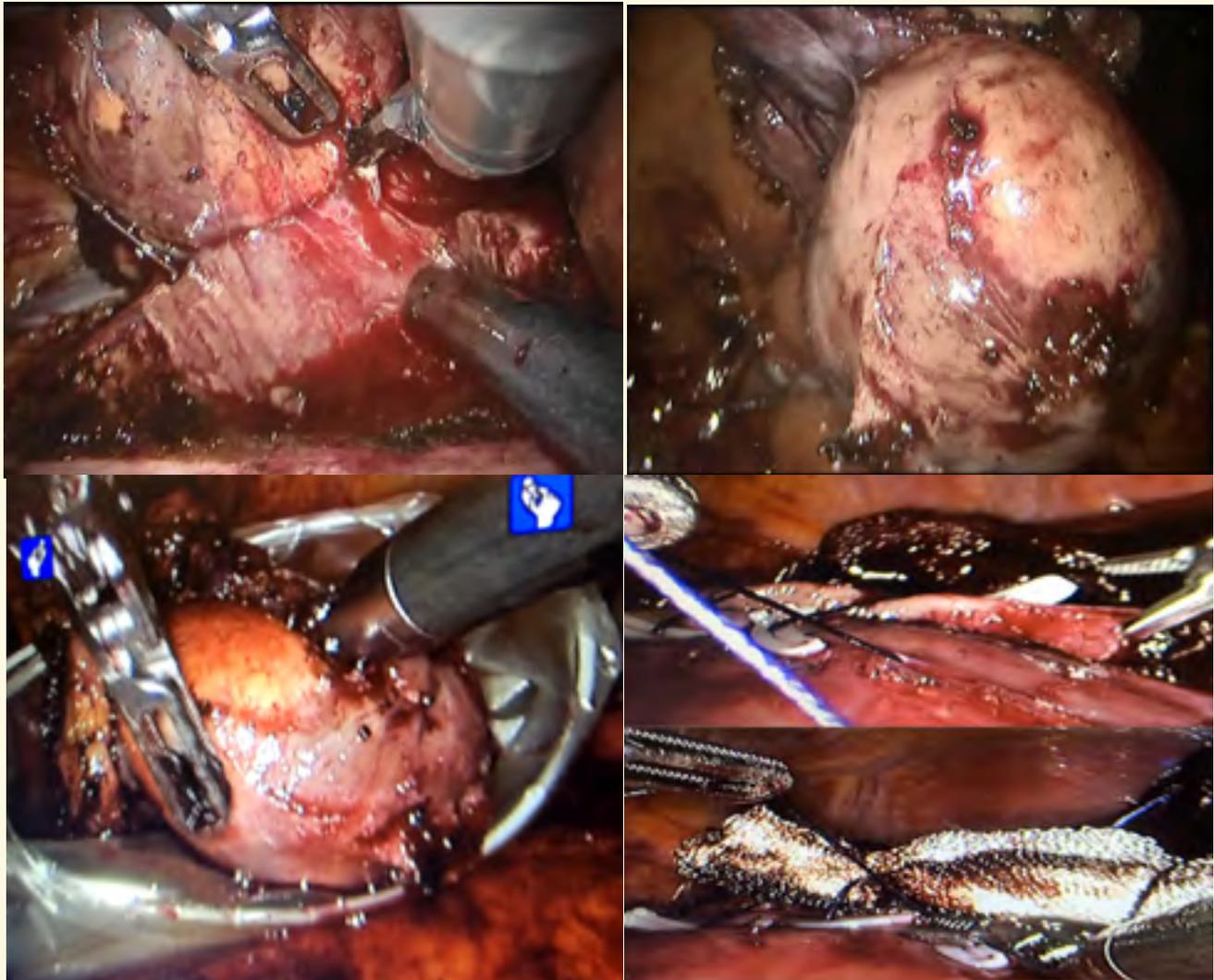
Ecografia dell'addome superiore: neoplasia rotondeggiante del polo superiore del rene dx.



Tc addome con mdc: la neoplasia appare circoscritta e delle dimensioni di 3,5 cm (cat. T1a).



Tempi dell'intervento di Enucleoresezione robotica di carcinoma del polo sup. del rene dx
 1-A paziente in decubito laterale spezzato si induce pneumoperitoneo con tecnica open in pararettale;
 2-si introduce l'ottica in cavità addominale e si posizionano altri tre trocar (2 da 8 mm e 1 da 12 mm);
 3-scollata la fascia di Toldt si attrae verso il basso la flessura colica dx, si isolano i vasi gonadici e l'uretere, si raggiunge e si isola il peduncolo vascolare renale composto da due arterie ed una vena.



Si posiziona un *tourniquet* intorno alle arterie renali; 4-si apre la fascia di Gerota e si identifica una neoformazione solida di 3,5 cm a carico del polo superiore del rene; 5-dopo clampaggio temporaneo delle arterie renali (tempo di ischemia=10 minuti) si esegue enucleoresezione della neoformazione condotta a circa 0,5 cm dalla pseudocapsula; 6-si procede alla sutura con soprappiglio dell'area di resezione in continua con Vicryl 2/0 su garza emostatica; 7-si rimuove la pinza di clampaggio e si controlla l'emostasi; 8- si asporta la neoplasia su *Endocatch*; 9-si posiziona drenaggio in loggia renale. La degenza post operatoria è stata di tre giorni senza perdite ematiche.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Ad oggi non esiste una strategia di prevenzione del carcinoma renale. La **prevenzione primaria** si riduce ad evitare i noti fattori di rischio fra cui il fumo di sigaretta, l'esposizione cronica a fattori ambientali e l'obesità.

Ancor oggi la **prevenzione secondaria**, cioè la diagnosi precoce, è fondamentale nel carcinoma renale. La diagnosi o il sospetto di neoplasia può essere posto con la semplice ecografia dell'addome. L' esame permette di stabilire se una neoformazione renale è solida, cistica o "complessa". Anche se l'ecografia rappresenta il punto di partenza per arrivare alla diagnosi nelle forme asintomatiche tuttavia non è da prendere in considerazione per uno screening di popolazione, ma solo per uno screening personale. L' ecografia infatti, pur essendo esame innocuo e facilmente ripetibile, è gravata da falsi positivi e falsi negativi.

Il completamento delle indagini con Tc addome con mdc o Rm ed Rx torace permetterà di confermare la diagnosi ed effettuare la stadiazione clinica.

Per tumori di categoria T1 l'intervento è in genere conservativo e, in base alle dimensioni ed alla localizzazione della neoplasia, può essere eseguito con chirurgia robotica con indubbi vantaggi rispetto alle altre tecniche.

Pazienti con tumori di categoria T1 operati di enucleoresezione o di nefrectomia parziale hanno risultati oncologici paragonabili a quelli della nefrectomia radicale con il vantaggio di preservare la funzione renale e di prevenire le complicanze della malattia renale cronica. Si stima che il 70% dei pazienti a cui è posta diagnosi di carcinoma renale di piccole dimensioni sia candidato a queste procedure. La nefrectomia radicale, al contrario, risulta necessaria per neoplasie estese o con localizzazioni multiple. Questa procedura a differenza delle tecniche *nephron sparing* può incrementare il rischio di sviluppare la malattia renale cronica e complicanze cardiovascolari.

La **prevenzione terziaria** del carcinoma renale si fonda sul mantenimento di un corretto stile di vita e nell'esecuzione, a cadenza periodica, di ecografia dell'addome, Tc addome e Rx torace.

Esiste la possibilità che la neoplasia, anche se operata in stadio precoce, possa andare incontro a progressione e metastatizzazione a distanza per via linfatica e/o ematica, o a recidiva locale. Il paziente di conseguenza deve essere pienamente informato in modo da sottoporsi a periodici controlli. A questo proposito è da rimarcare l'opera della LILT che si affianca e collabora con le varie Istituzioni sanitarie concorrendo a progetti di prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

Quando la neoplasia va in progressione esistono oggi strategie terapeutiche fondate sulle *terapie target* che utilizzano agenti chimici attivi su VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) contro l'angiogenesi ed il *pathway* m-TOR (*mammalian Target of Rapamycin*). Le terapie target hanno cambiato in modo radicale il paradigma di trattamento del carcinoma renale. Rappresentano di conseguenza una evoluzione rispetto alle tradizionali terapie basate sull'interferone. E' comunque da osservare come questi composti, di recente acquisizione, rappresentano solo l'inizio di un percorso terapeutico innovativo del carcinoma renale metastatico. In un prossimo futuro disporremo di armi più appropriate via via che miglioreranno le conoscenze e la biologia molecolare. La scoperta negli anni '90 della proteina CTL-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-4*) sulla superficie delle cellule immunitarie T e della proteina PD-1 (*Programmed cell Death protein-1*) ha aperto infatti nuove prospettive nel trattamento di neoplasie resistenti alla chemioterapia quali il carcinoma renale, il melanoma, il cancro del pomone. Sono già riportati i primi incoraggianti risultati di studi preclinici e clinici sull'impiego di immunoterapici quali nivolumab (anticorpo monoclonale inibitore del *checkpoint* immunitario PD-1), in monoterapia o in combinazione con ipilimumab, così come in combinazione con sunitinib o pazopanib nel carcinoma renale metastatico.

Immunoterapia e terapie target possono di conseguenza rappresentare un reale progresso nel trattamento del carcinoma renale avanzato e possono aprire nuove prospettive terapeutiche nei pazienti con carcinomi renali inizialmente metastatici. In questi casi è stato osservato che la nefrectomia citoriduttiva associata a terapie target determina un incremento della sopravvivenza .

Di recente è anche l'osservazione di un prolungamento della sopravvivenza in pazienti con carcinoma renale metastatico trattati con inibitori dell'angiotensina quali lisinopril, captopril, losartan. Uno studio effettuato da McKay su 4736 casi di carcinoma renale metastatico ha infatti dimostrato una sopravvivenza superiore di almeno nove mesi se paragonata ai casi non trattati. La sopravvivenza inoltre risulta superiore nei casi sottoposti contemporaneamente a terapia con farmaci attivi su VEGF (McKay et al. ASCO *Genitourinary Cancers Symposium*; 2014. *Abstr.* 437.).

La Prevenzione Urologica

a cura di LILT Sezione di Prato



Edizioni:



Via Francesco Ferrucci, 73
59100 PRATO PO
e.mail: info@partnergraf.it
www.partnergraf.it



La Prevenzione Urologica

Lilt Sezione di Prato - Prato, via Catani 26/3

www.legatumoriprato.it

info@legatumoriprato.it



Ediz. 2014

