

I tumori del rene

Nino Dispensa, Sandro Provenzano, Danilo Abate
Alice Pavone, Rosanna Iacona

1. Tumori renali

I tumori renali sono classificati come neoplasie parenchimali e neoplasie connettivali, a loro volta differenziate in forme benigne e maligne. I tumori benigni più comuni sono l'oncocitoma e l'angiomiolipoma, mentre tra le forme maligne si annovera il carcinoma a cellule renali. Il rene può anche essere sede metastatica di altre neoplasie per diffusione ematogena o per contiguità.

2. Oncocitoma

L'oncocitoma rappresenta il 3-7% dei tumori renali (1) e si presenta di solito come neoplasia monolaterale, anche se nel 6% dei casi viene riscontrato nelle forme bilaterali.

Gli oncocitomi macroscopicamente appaiono come neoplasie di colorito mogano o marrone chiaro, omogenee e ben circoscritte dalla presenza di una pseudocapsula. Al taglio sono compatti, privi di aree colliquative, caratterizzati dalla tipica presenza di un'area centrale di tessuto cicatriziale di aspetto stellare (Figura 1).

Microscopicamente le cellule che lo compongono (oncociti) sono rotonde o poligonali con colorazione uniforme ed altamente eosinofila e citoplasma intensamente granulare per la presenza di numerosi mitocondri (2).

Studi di citogenetica fanno ritenere che queste neoplasie originino dalle cellule del dotto collettore.

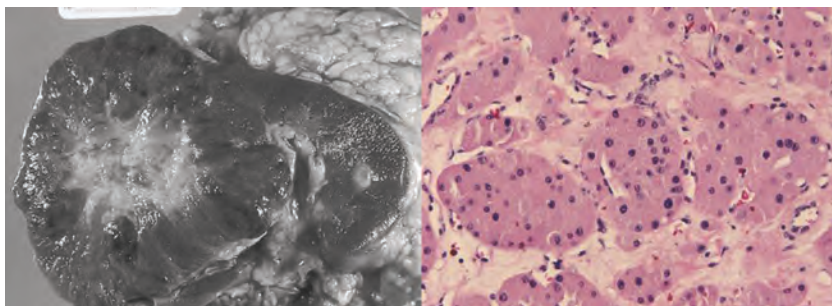


Figura 1. Oncocitoma renale

- A. Oncocitoma renale con caratteristica area centrale di tessuto cicatriziale.
- B. Oncocitoma renale con grandi cellule eosinofile disposte in nidi distinti.

In un terzo dei casi possono essere visti fenomeni emorragici, estensione al grasso perirenale ed atipie cellulari, ma il comportamento clinico di questi casi è caratterizzato da un decorso benigno (3) (4).

Come verrà visto più avanti questa neoplasia benigna presenta diverse analogie con l'istotipo cromofobo del carcinoma a cellule renali che deriva anch'esso dalle cellule intercalari del dotto collettore. La variante eosinofila del carcinoma renale cromofobo e l'oncocitoma sono istologicamente simili, tanto che la loro differenziazione richiede test anatomopatologici aggiuntivi (2) (5). Le similitudini di queste neoplasie sono sottolineate dal fatto che esse si possono sviluppare anche nei pazienti con la sindrome di Birt–Hogg–Dubé, rara patologia autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di fibrofolliculomatosi cutanea, tumori renali, cisti polmonari e pneumotorace spontaneo (6) (7).

La diagnosi di oncocitoma è spesso occasionale. Saltuariamente può verificarsi a causa della compressione esercitata sulle alte vie escrettrici la comparsa di micro- e macroematuria. Raro è il rilievo palpatorio della neoplasia anche se sono stati osservati casi in cui la stessa supera i 6 cm di diametro.

La maggiore difficoltà diagnostica è data dall'incapacità di poter distinguere con accuratezza l'oncocitoma dal carcinoma renale sia utilizzando test clinici che radiografici. Entrambe le neoplasie hanno una simile età di presentazione, una maggiore incidenza nel sesso

maschile e presentano dimensioni simili al momento della diagnosi. Oggi con il maggiore ricorso alle tecniche biotiche percutanee, il problema potrà essere superato. All'urografia endovenosa, l'oncocitoma si presenta come una massa solida intraparenchimale, mentre sia alle indagini TC che RM si evidenzia la presenza di una massa ipodensa rotondeggiante con nucleo centrale di maggiore densità dal quale si estendono striature a raggiera. All'arteriografia può essere messo in evidenza il tipico aspetto radiologico detto "a ruota di carro", dovuto alla convergenza dei vasi verso il centro della lesione.

Tuttavia questi aspetti radiografici non sono patognomonici di oncocitoma, in quanto possono essere riscontrati anche in caso di carcinoma renale. La difficoltà di differenziare in una fase precoce l'oncocitoma dal carcinoma renale fa sì che il trattamento attualmente più utilizzato sia quello chirurgico, con asportazione della massa neoplastica mediante nefrectomia parziale o radicale.

3. Angiomiolipoma

L'angiomiolipoma è una neoplasia benigna di tipo amartomatoso, costituita da un accumulo di differenti tessuti, fra cui figurano vasi aneurismatici a pareti spesse, tessuto muscolare liscio e tessuto adiposo maturo (8).

Rappresenta meno del 10% dei tumori renali riscontrati nelle serie autoptiche ed ha una incidenza intorno allo 0,3% annuo (9).

Sono stati riportati rarissimi casi di localizzazione extrarenale, soprattutto nei linfonodi retroperitoneali, nel fegato e nella milza, ma tali reperti sembrerebbero essere legati più alla possibile multicentricità della malattia, piuttosto che a capacità metastatiche dell'angiomiolipoma (10) (11).

L'angiomiolipoma si presenta solitamente in forma sporadica, con una maggiore incidenza nelle donne di mezza età (le cellule che lo compongono sembrano esprimere in maniera importante il recettore- β estrogenico), come singola massa asintomatica riscontrata incidentalmente dotata di crescita lenta. Nel 20-30% dei casi l'amartoma è associato alla sclerosi tuberosa, patologia autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di episodi di epilessia, ritardo mentale, adenomi sebacei e piccoli amartomi in sede cerebrale, retinica,

cardiaca, polmonare e renale (più spesso multipli e bilaterali). Macroscopicamente la neoplasia appare come una massa gialla o grigia a seconda della prevalenza della componente adiposa o muscolare. Solitamente non è capsulata e può presentare aree necrotiche ed emorragiche dovute alla caratteristica presenza di vasi aneurismatici a pareti ispessite.

Dal punto di vista clinico, l'angiomiolipoma è una neoplasia asintomatica. Tuttavia il raggiungimento da parte della massa neoplastica di grosse dimensioni può esitare nella comparsa di massa palpabile con dolore lombare o in sede addominale anche nel caso di ematomi renali da rottura dei vasi aneurismatici intralesionali. Può essere riscontrata ematuria macro- o microscopica.

L'angiomiolipoma è l'unico tumore renale benigno che può essere diagnosticato con una certa sicurezza attraverso gli studi di *imaging*.

La presenza di grasso all'interno della lesione è considerata un segno diagnostico distintivo tanto che alle indagini TC e RM appare come un'immagine rispettivamente ipodensa e iperintensa che ne facilita la distinzione dal carcinoma renale.

L'ecografia mostra una lesione ben circoscritta con aree fortemente iperecogene, mentre all'angiogramma (o all'angiografia) si riscontra una dilatazione aneurismatica nel 50% dei casi con dimensioni direttamente correlata al rischio di rottura (12).

Il trattamento dell'angiomiolipoma varia a seconda delle dimensioni del tumore. Gli angiomiolipomi con diametro inferiore a 2 cm ed asintomatici, possono essere gestiti semplicemente con un follow-up con TC e RMN a 6 e a 12 mesi per definirne il tasso di crescita e il significato clinico. Successivamente il tempo di rivalutazione può essere allungato a uno o due anni.

L'intervento è indicato per i tumori di dimensioni maggiori a 4 cm di diametro, tenendo presente dell'età e delle comorbidità del paziente. Sono da preferire, ovviamente, interventi di chirurgia conservativa renale.

La nefrectomia radicale a cielo aperto dovrebbe essere limitata ai casi in cui vi siano sanguinamenti imponenti nel retro peritoneo che mettono in pericolo la vita del paziente.

4. Carcinoma renale

4.1. Epidemiologia

Il carcinoma a cellule renali (Renal Cell Carcinoma – RCC) rappresenta il 2–3% di tutti i tumori (13), con un'incidenza maggiore nei paesi Occidentali, soprattutto in Svezia, Danimarca, Norvegia e Finlandia. È al terzo posto tra i tumori urologici, dopo quello prostatico e quello vescicale. Colpisce più spesso il sesso maschile, con un rapporto maschio : femmina pari a 1,5:1. L'incidenza di questa neoplasia aumenta progressivamente con l'età, con un picco tra i 60 e i 70 anni.

Nel 2006, si sono verificati 63,300 nuovi casi di RCC con 26,400 decessi correlati al tumore renale nell'Unione Europea (14).

Il carcinoma a cellule renali rappresenta la più comune lesione solida renale, e rappresenta il 90% di tutte le neoplasie che interessano il rene. L'incidenza del RCC sembra variare in base all'etnia, con gli uomini di colore che hanno dimostrato avere una più alta propensione allo sviluppo della neoplasia rispetto ai caucasici. Inoltre gli uomini di colore hanno una maggiore probabilità di sviluppare un RCC al rene contro laterale (15).

4.2. Eziologia

Semberebbero implicati esposizioni occupazionali, aberrazioni cromosomiche e geni oncosoppressori.

Nell'eziologia del carcinoma a cellule renali sono stati individuati numerosi fattori di rischio (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio del carcinoma a cellule renali

| Stabiliti | Presunti |
|------------------------|--|
| Esposizione al tabacco | Piombo |
| Ipertensione arteriosa | Esposizione professionale (es. metallo, gomma) |
| Obesità | Esposizione al Cadmio e all'Asbesto |
| | Radiazioni Ionizzanti |
| | Dieta (ricca in grassi e proteine, povera in fibre e vegetali) |
| | Varie sostanze chimiche (es. Idrocarburi aromatici) |

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più significativo, in quanto si è visto che esso raddoppia il rischio di sviluppare la neoplasia nei fumatori rispetto ai non fumatori (16), ed è presente come unico fattore di rischio in circa 1/3 delle neoplasie al rene (17).

L'obesità e l'ipertensione arteriosa sono fattori di rischio legati in maniera lineare allo sviluppo della neoplasia renale (18), così come l'elevato consumo di carni rosse e prodotti caseari, mentre un ruolo protettivo sembrano avere le diete ricche in frutta, vegetali, fibre e micronutrienti (19).

Tra i fattori ambientali ed occupazionali legati allo sviluppo di carcinoma a cellule renali, possiamo menzionare l'esposizione cronica a sostanze come il cadmio, l'asbesto, idrocarburi policiclici aromatici e solventi industriali (20). Anche l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'abuso di analgesici contenenti elevate dosi di acetaminofene (21) rappresentano altri fattori di rischio.

È stato osservato che una storia familiare positiva per carcinoma renale incrementa il rischio di insorgenza della neoplasia di quattro volte rispetto alla popolazione generale (22).

Un'aumentata incidenza della neoplasia è stata anche descritta in letteratura per quei pazienti con insufficienza renale terminale, in trattamento emodialitico da diversi anni, che tendono a sviluppare la malattia multicistica acquisita del rene. La neoplasia renale tende a svilupparsi dopo 10 anni di trattamento emodialitico con un rapporto a favore dei maschi rispetto alle femmine di 7 a 1. In questo caso il rischio di sviluppo della neoplasia è incrementato di circa 30 volte rispetto alla popolazione normale (23), ed è quindi chiara la motivazione che spinge a monitorare ecograficamente in maniera costante questi pazienti. Nei pazienti con dialisi periodica la malattia multicistica si aggira con una prevalenza tra il 35% e il 50%, mentre il rischio di carcinoma a cellule renali in questa popolazione è prossimo al 6%.

I carcinomi renali possono presentarsi sia in forme sporadiche che in forme ereditarie. Tra le forme ereditarie del carcinoma renale si annoverano principalmente la sindrome di Von Hippel-Lindau, il carcinoma renale papillare ereditario (HPRC), HLRCC (*Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma*) e la sindrome di Birt-Hogg-Dubé (Tabella 2).

Tabella 2. Principali sindromi familiari con RCC

| Sindrome | Genetica | Principali manifestazioni cliniche |
|----------------------------|-------------------------------------|---|
| Von Hippel-Lindau | Gene VHL (cromosoma 3p 25-26) | RCC a cellule chiare Emangioblastoma del SNC Angiomi retinici Feocromocitoma |
| HPRC | Protoncogene c-MET (cromosoma 7q31) | RCC papillare tipo 1 |
| HLRCC | Fumarato idratasi (cromosoma 1q42) | RCC papillare tipo 2 Leiomiomi cutanei e uterini |
| Sindrome di Birt-Hogg-Dur  | BHD1 (cromosoma 17p12q11) | RCC cromofobi Oncocitoma RCC a cell chiare (occasionali) Fibrofolliculomatosi cutanea Cisti polmonari Pneumotorace spontaneo |

La sindrome di Von Hippel-Lindau   una malattia a carattere autosomico dominante causata dalla mutazione del gene VHL posto sul cromosoma 3.   caratterizzata dalla comparsa di carcinomi renali a cellule chiare (28-45% dei casi) multipli mono o bilaterali contestualmente alla presenza di diversi tumori altamente vascolarizzati come emangioblastomi del cervelletto e della retina, il feocromocitoma, tumori endocrini del pancreas e cistoadenomi a carico di pancreas, del rene e dell'epididimo (Tabella 3).

Tabella 3. Manifestazioni cliniche della sindrome di Von Hippel-Lindau

| Organi coinvolti | Lesioni | Incidenza (%) |
|------------------|---------------------------|---------------|
| Snc | Emangioblastoma benigno | 42-72 |
| Occhio | Angioma retinico benigno | 49-59 |
| Rene | RCC a cellule chiare | 24-70 |
| | Cisti renali | 22-59 |
| Surrene | Feocromocitoma | 18 |
| Pancreas | Tumori a cellule insulari | 12 |
| | Cisti pancreatiche | 21-72 |
| Epididimo | Cistoadenoma | 0-26 |

Il carcinoma renale papillare ereditario (HPRC)   una forma autosomica dominante in cui gli individui affetti sono a rischio di sviluppare carcinomi renali papillari multipli e bilaterali di tipo 1. Queste neoplasie presentano una serie di anomalie citogenetiche e la mutazione

del protooncogene *c-MET* posto sul cromosoma 7 che codifica per il recettore dell'HGF (*hepatocyte growth factor*).

L'HLRCC (Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma) è una sindrome in cui gli individui affetti hanno un elevato rischio di sviluppare leiomiomi uterini, cutanei e carcinoma a cellule renali. La neoplasia renale che presentano questi pazienti è la forma altamente aggressiva di carcinoma renale papillare di tipo 2. La mutazione che la caratterizza è quella del gene posto lungo il cromosoma 1 che codifica per la fumarato idratasi (FH), enzima importante del ciclo di Krebs.

La sindrome di Birt-Hogg-Dubè è una sindrome autosomica dominante caratterizzata dall'elevato rischio di sviluppare manifestazioni cutanee (fibrofolliculomatosi al viso, collo e torace), cisti polmonari (che esitano in pneumotorace spontaneo) e tumori renali multifocali e bilaterali. Tra le neoplasie renali si menzionano: l'oncocitoma, il carcinoma renale di tipo cromofobo, a cellule chiare e di tipo papillare. Il gene BHD è stato recentemente identificato sul braccio corto del cromosoma 17.

Negli ultimi anni sono state raccolte numerose informazioni circa le basi molecolari e genetiche del carcinoma renale. È stato ipotizzato che nella patogenesi di questa patologia intervengano due fattori, quelli genetici e quelli ambientali. Nelle forme ereditarie i fattori genetici assumono un ruolo predominante, mentre nelle forme sporadiche sono i fattori ambientali ad essere maggiormente implicati nello sviluppo della neoplasia.

I primi ad interessarsi della biologia molecolare del carcinoma renale furono Cohen e collaboratori (24), che alla fine degli anni settanta attraverso analisi del cariotipo, descrissero la presenza di una traslocazione reciproca tra il braccio corto del cromosoma 3 e il braccio lungo del cromosoma 8, in membri di alcune famiglie affetti da carcinoma renale familiare con pattern ereditario autosomico dominante. Ulteriori studi hanno inoltre dimostrato che la traslocazione dal cromosoma 3 al cromosoma 8 coinvolge l'oncogene cellulare *c-myc* (25).

In seguito furono descritte altre traslocazioni tutte coinvolgenti il cromosoma 3, e da queste osservazioni è emerso che esso abbia un possibile ruolo eziopatogenetico sia nella forma sporadica che in quella familiare del carcinoma renale in quanto sono entrambe associate ad alterazioni strutturali del braccio corto del cromosoma 3. Nella sindrome di Von Hippel-Lindau è stata osservata la perdita di entrambi

gli alleli di un gene oncosoppressore (VHL) posto sul cromosoma 3, mentre nei familiari non affetti di questi pazienti si riscontra la perdita di uno solo degli alleli. Il gene del VHL codifica per una proteina che fa parte di un complesso ubiquitina–ligasi coinvolto nei processi di degradazione di altre proteine. Tra i target della proteina VHL vi è l'hypoxia–inducibile factor–1 (HIF–1), che rimane elevato e di conseguenza attiva la trascrizione e la sintesi di proteine angiogenetiche indotte dall'ipossia come VEGF e TGF– β 1 (26) (27) con conseguente aumento dei processi di proliferazione vasale e cellulare (Figura 2).

La perdita della normale funzione di VHL si osserva anche nello sviluppo del carcinoma renale sporadico, in quanto la maggior parte dei pazienti con la forma sporadica presenta mutazioni che tendono ad inattivare il gene VHL, e per tali ragioni trovano impiego nuovi farmaci ad azione antiangiogenetica.

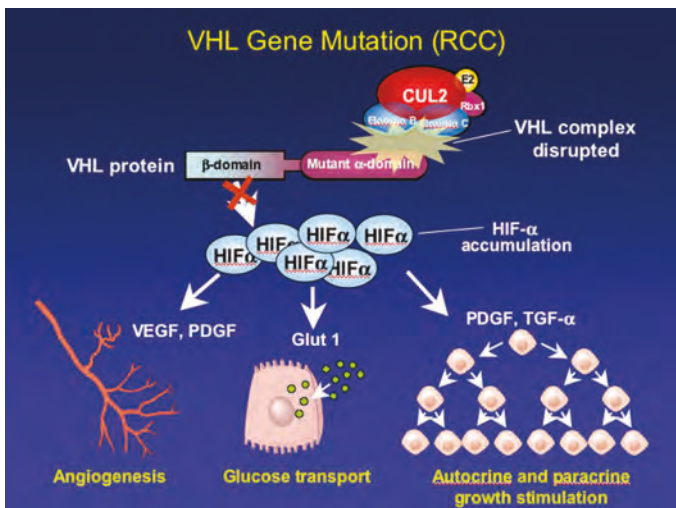


Figura 2. Funzioni biologiche della proteina VHL.

Il gene del VHL codifica per una proteina che fa parte di un complesso ubiquitina–ligasi che ha come target HIF–1, che viene degradato. Mutazioni del gene VHL portano ad un accumulo di HIF–1 con conseguente aumento dell'espressione di *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet–derived growth factor* (PDGF), Glut 1, and *transforming growth factor– α* (TGF– α). Questi fattori hanno un importante ruolo nei confronti dell'angiogenesi tumorale, dell'attività metabolica e nella stimolazione paracrina e autocrina delle cellule tumorali. (From Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003;170:2163–72.).

4.3. Anatomia patologica

Il carcinoma a cellule renali è una neoplasia che si presenta con dimensioni variabili, spesso notevoli, con un diametro che può raggiungere i 20 centimetri.

Caratteristicamente si tratta di tumori sprovvisti di una vera e propria capsula, spesso circondati da una porzione di parenchima renale compresso che costituisce la cosiddetta pseudocapsula, la quale contribuisce a dare alla neoplasia un aspetto abbastanza circoscritto. Occasionalmente è possibile osservare noduli satelliti del tumore principale all'interno del parenchima renale residuo.

Al taglio presentano una superficie di consistenza molle, con caratteristico colore giallastro in cui è possibile osservare sia aree rossastre, dovute a stravasi emorragici, sia aree bianco-grigiastre dovute ad esiti di necrosi tissutale. Nel contesto della massa tumorale talvolta è possibile apprezzare aree con una configurazione di tipo cistico, formatesi in seguito alla necrosi colliquativa del tessuto o per estese emorragie all'interno della massa neoplastica. La neoplasia è caratteristicamente dotata di venotropismo, il carcinoma a cellule renali tende cioè ad estendersi all'interno del lume della vena renale e da qui può arrivare alla vena cava inferiore fino a raggiungere l'atrio destro con la formazione di veri e propri trombi neoplastici.

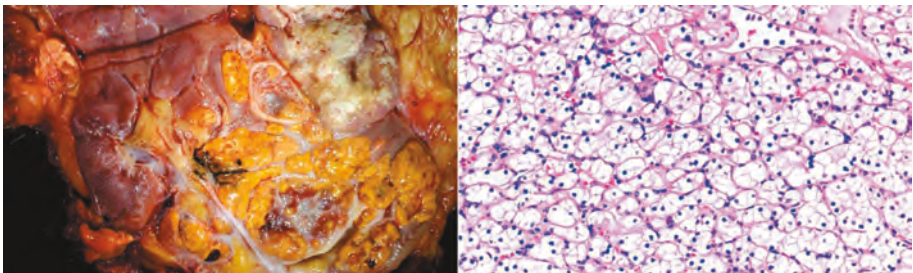


Figura 3. RCC a cellule chiare

- A. RCC a cellule chiare con il tipico aspetto giallo zolfo.
- B. Tipico aspetto microscopico di un RCC a cellule chiare che mostra una delicata rete vascolare sparpagliata fra nidi omogenei di cellule con citoplasma chiaro.

Queste neoplasie possono insorgere in qualsiasi parte del rene, ma più frequentemente si localizzano ai poli. Come emerso da analisi im-

munoistochimiche (28) e studi condotti su immagini di microscopia elettronica (29), l'epitelio da cui origina il carcinoma renale è quello che riveste il tubulo prossimale. Microscopicamente è possibile distinguere diversi istotipi, le forme più frequenti sono il carcinoma a cellule chiare o convenzionale (70–80%), il carcinoma papillare o cromofilo (10–15%), il carcinoma cromofobo (5%) e il carcinoma del dotto collettore di Bellini (1%) (30). Il carcinoma renale a cellule chiare origina con molta probabilità dall'epitelio del tubulo prossimale e generalmente si sviluppa come una lesione solitaria e monolaterale. Presenta un intenso colorito giallo zolfo, ed è costituito da cellule di forma sferica o poligonale a citoplasma chiaro o granulare per la presenza di un abbondante contenuto di glicogeno e lipidi (Figura 2). La tipologia di crescita varia da una forma solida a quella trabecolare o tubulare. La maggior parte di questi tumori sono ben differenziati, ma alcuni esibiscono marcati caratteri di atipia cellulare. Possono essere a trasmissione familiare, associati ad esempio alla VHL, o essere sporadici (nel 95% dei casi). Nel 98% di questi tumori vi è una perdita di sequenze geniche del braccio corto del cromosoma 3 con relativa perdita delle funzioni di VHL. Il carcinoma renale papillare è caratterizzato dalla presenza di strutture papillari complesse rivestite da un epitelio cilindro-cubico atipico con citoplasma eosinofilo. Si presenta sia nella forma sporadica che ereditaria, e può essere multifocale e bilaterale. È il tumore renale più comune nei pazienti che sviluppano una malattia cistica associata alla dialisi. Grazie alle caratteristiche citogenetiche, ai profili di immunocolorazione e di espressione genica sono state descritte due distinte varianti di carcinoma renale papillare (Figura 3). Il tipo 1 è la forma più comune, ed è caratterizzato dalla presenza di cellule basofile con scarso citoplasma; il tipo 2 è una variante più aggressiva con cellule eosinofile e abbondante citoplasma granulare. I due sottotipi di carcinoma renale papillare corrispondono a due sindromi familiari di RCC: la sindrome da carcinoma renale papillare ereditario (tipo 1) e la sindrome HLRCC (tipo 2).

Il carcinoma renale cromofobo è composto da lembi solidi di cellule con evidenti membrane cellulari, citoplasma debolmente eosinofilo e in genere con alone perinucleare (Figura 5). Si pensa che origini dalle cellule intercalari dei dotti collettori.

Il carcinoma del dotto collettore è una rara variante che insorge dalle cellule del dotto collettore nella midollare. È caratterizzato dalla

presenza di canali aberranti rivestiti da epitelio marcatamente atipico. Aspetti sarcomatoidi sono rari in tutti i tipi di neoplasia renale e si accompagnano in genere ad una prognosi decisamente infausta (Figura 6).

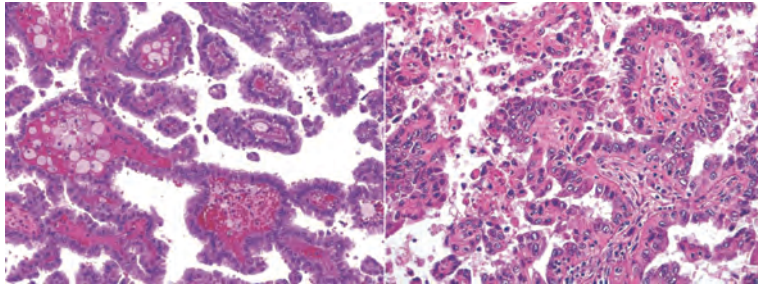


Figura 4. RCC papillare

- A.** Aspetto microscopico di RCC papillare tipo 1 che mostra cellule basofile con scarso citoplasma e basso grado nucleare.
- B.** In contrasto, RCC papillare tipo 2 con cellule eosinofile dotate di abbondante citoplasma granulare con alto grado nucleare.

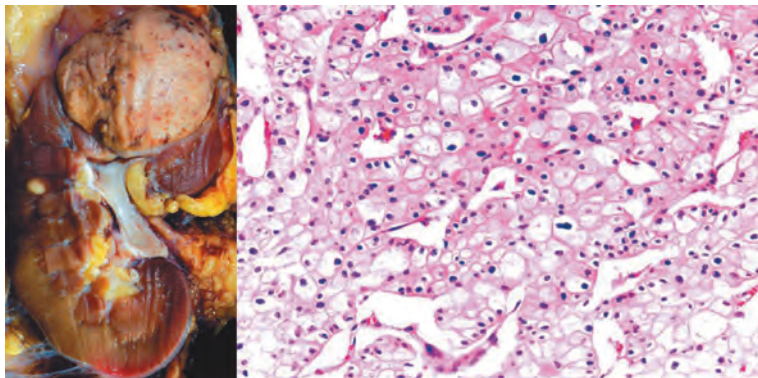


Figura 5. RCC cromofobo

- A.** RCC cromofobo che appare macroscopicamente come una massa solida ben circoscritta.
- B.** RCC cromofobo che appare microscopicamente come una miscela di cellule eosinofile, con confine citoplasmatico distinto, aloni perinucleari e nuclei a “uva passa”.

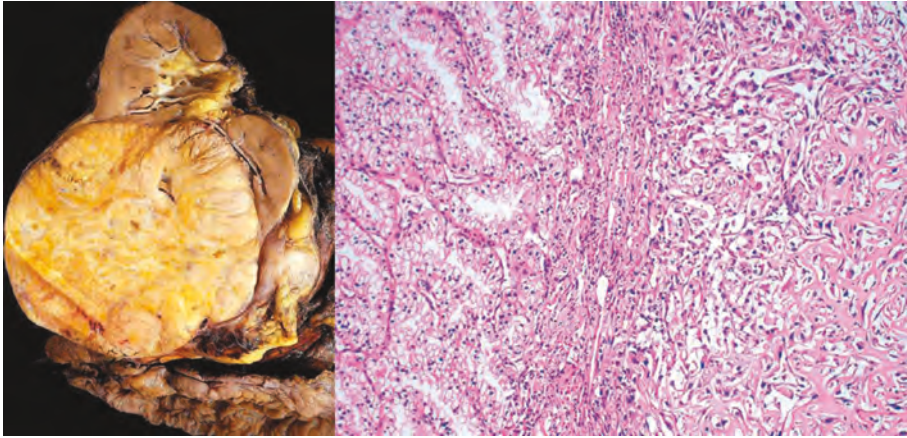


Figura 6. RCC con aspetti sarcomatoidi

- A. RCC a cellule chiare con differenziazione sarcomatoide che mostra estensione al grasso perirenale.
 B. RCC di alto grado con cellule fusate e differenziazione sarcomatoide sulla destra.

4.4. Quadro clinico

Il carcinoma renale può rimanere clinicamente occulto per gran parte del suo decorso, infatti molte masse renali risultano essere asintomatiche e non palpabili fino alle ultime fasi della malattia (31).

Tabella 4. Presentazione clinica del RCC

| Incidentale | Crescita locale del tumore | Metastasi | Ostruzione della vena cava inferiore | Sindromi paraneoplastiche |
|-------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------|
| | Ematuria | Tosse persistente | Edema bilaterale agli arti inferiori | Ipercalcemia |
| | Massa renale Dolore franco | Dolore osseo Linfoadenopatie cervicali | Varicocele a destra | Iperensione Policitemia |
| | Ematoma perirenale | Perdita di peso/febbre/astenia | | Sindrome di Stauffer |

Attualmente, più del 50% dei carcinomi a cellule renali vengono diagnosticati in maniera del tutto incidentale, utilizzando metodiche di imaging volte a studiare una varietà di sintomi non specificatamente

legati alla neoplasia (32) (33) (34). Le principali manifestazioni cliniche del carcinoma a cellule renali vengono elencate in Tabella 4.

La classica triade di presentazione caratterizzata dalla comparsa di dolore diffuso in sede lombare, macroematuria e massa palpabile si manifesta soltanto nel 6–10% dei pazienti (35) (36) e rappresenta una manifestazione di malattia avanzata. Alcuni pazienti possono anche presentare segni e sintomi sistemici secondari alla presenza di metastasi come il dolore osseo, anemia, perdita di peso, dispnea e tosse persistente (37).

Circa il 30% dei casi di carcinoma a cellule renali si presenta con una concomitante sindrome paraneoplastica, conseguente all'attività secretoria da parte della neoplasia di ormoni e altre sostanze ad attività ormono-simile. Le principali sindromi paraneoplastiche sono di seguito elencate.

La poliglobulia è una delle sindromi paraneoplastiche più comuni, si presenta in circa il 3–10% dei pazienti, ed è secondaria ad iperinnocenza di eritropoietina da parte della massa tumorale.

L'ipercalcemia è stata riportata in più del 20% dei pazienti, e probabilmente è legata alla produzione di fattori che stimolano il riassorbimento osseo e aumentano quello tubulare di calcio come il TGF- α , il PTH-rp (*parathormone-related protein*) e 1,25-diidrossicolecalciferolo.

L'aumentata produzione di renina è causa di ipertensione (riportata in oltre il 40% dei pazienti) refrattaria a trattamenti farmacologici antipertensivi e responsiva al trattamento chirurgico.

Una particolare sindrome paraneoplastica è quella riscontrata, nel 1961, da Staufer. La sindrome di Staufer ha un'incidenza molto variabile (dal 3 al 20%) e si caratterizza per la presenza di un'epatite reattiva aspecifica con alterazione dei test di funzionalità epatica (aumento della fosfatasi alcalina e della bilirubinemia, ipoalbuminemia, aumento del tempo di protrombina e ipergammaglobulinemia), diminuzione dei globuli bianchi, febbre e necrosi epatica anche in assenza di metastasi.

Tale sindrome (reversibile dopo asportazione della neoplasia) sembra essere dovuta alla produzione di fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi.

4.5. Diagnosi

Fino a qualche anno fa, l'urografia veniva usata come metodica di prima scelta nell'individuazione di neoplasie renali nei pazienti che presentavano un primo episodio di macroematuria. Attualmente l'urografia è un esame definitivamente sostituito dall'ecografia come indagine di primo livello nella diagnosi delle neoplasie renali. Inoltre con l'avvento di metodiche quali TC e RMN queste lesioni vengono sempre più spesso individuate in maniera occasionale e quando sono ancora asintomatiche, tanto che oggi è più corretto parlare di "incidentalomi".

Con l'urografia è possibile individuare reperti sospetti di neoplasie renali che tendono ad alterare il normale disegno pielocaliciale. È possibile mettere in evidenza la presenza di stiramenti, dislocazioni, incarceramenti di singoli calici o di interi gruppi caliceali, con difetti di riempimento nel loro contesto e talora con vere e proprie amputazioni. Inoltre la presenza di masse all'interno del parenchima renale può dare origine a compressioni sulle vie escretrici con la comparsa di caliectasie o idronefrosi.

Ad oggi, il primo esame a cui il paziente viene sottoposto è l'ecografia, in quanto costituisce l'approccio strumentale più semplice ed immediato in caso di ematuria o altra sintomatologia addominale. È un'indagine poco costosa e non invasiva, in grado di individuare masse renali con un'accuratezza diagnostica del 98%, permettendo di distinguere lesioni cistiche da quelle solide. Le prime sono caratterizzate dall'aspetto anecogeno, da una forma rotondeggiante od ovalare, e dalla presenza di rinforzo di parete posteriore. Le masse solide presentano invece ecogenicità variabile, più o meno omogenea, a seconda del tessuto che le costituisce. I carcinomi a cellule renali si presentano solitamente come masse iperecogene solide, o cistiche con irregolari sepimentazioni. Frequentemente hanno margini irregolari; lisci e definiti nel caso di formazioni di piccole dimensioni (Figura 7).

La ridotta specificità che consegue al riscontro di quadri ecografici eterogenei impone il ricorso all'utilizzo di immagini TC per lo studio delle lesioni.

La TC è un'indagine molto sensibile ed accurata nel determinare dimensioni (con limite inferiore di risoluzione di circa 0,5 cm), sede della neoplasia primitiva, estensione agli spazi perirenali, eventuale



Figura 7. Ecografia renale

- A. Lesione Cistica renale.
- B. Tumore renale.

presenza di localizzazioni extrarenali linfonodali e metastatiche a distanza, presenza di trombosi estese alla vena renale ed alla vena cava inferiore. La sensibilità della TC è del 95–100%.

L'aspetto della lesione è quello di un'area circoscritta a margini sfumati iso- o ipodensa che va incontro a contrast-enhancement precoce, irregolare, inferiore rispetto al parenchima circostante (Figura 8).

La TC–spirale 3D costituisce inoltre un esame preliminare all'atto chirurgico in quanto lo sfruttamento delle immagini tridimensionali offre la possibilità di poter preventivare i margini di resezione chirurgica in base all'anatomia e all'invasione delle strutture vascolari.

Analoghe possibilità diagnostiche vengono offerte dall'utilizzo della Risonanza magnetica, metodica utilizzata preferenzialmente per i pazienti con allergia al mezzo di contrasto iodato, affetti da insufficienza renale (39) (39) o con immagini TC non sufficientemente chiare. La RM rispetto alla TC ha alcuni limiti, quali la minore sensibilità diagnostica per lesioni inferiori ai 3 cm di diametro e la difficoltà nella distinzione di adenopatie iperplastiche da forme neoplastiche. L'introduzione del gadolinio ha aumentato la sensibilità di questa metodica, portandola ad un valore prossimo al 95%. La RM offre una migliore valutazione delle strutture vascolari, tanto che viene considerata metodica di scelta nello studio dell'invasione dei grossi vasi venosi da parte del tumore renale (angio–RM). L'angiografia è un esame invasivo, che presenta risultati equivalenti rispetto alla TC e alla RM

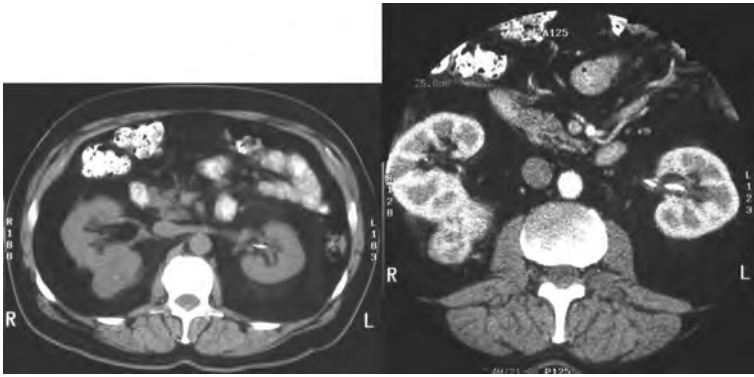


Figura 8. TAC

- A.** TC senza mdc che mostra a destra una massa renale solida posteriore.
B. Dopo somministrazione di mdc la TC mostra un aumento superiore a 20 HU della massa renale, fenomeno altamente suggestivo di RCC.

nel riconoscere l'invasione delle vene renali e della vena cava inferiore. Il ricorso a tale metodica diagnostica è limitato e ha finalità di ottenere una mappa vascolare dettagliata delle lesioni (Figura 9). La TC PET diviene sempre più utilizzata nei tumori maligni specialmente per la diagnosi delle recidive.

Resta però ancora da determinare il ruolo preciso della Tomografia ad emissione di positroni (PET) nella diagnosi e nel follow-up dei tumori renali e ad oggi la PET non è considerata un'indagine standard (40) (41).

La scintigrafia ossea e la TC torace risultano fondamentali nella stadiazione delle forme metastatiche.

4.6. *Classificazione e fattori prognostici*

Il sistema di stadiazione TNM è quello raccomandato sia per l'uso clinico che scientifico (42). Questa classificazione è soggetta a periodici aggiornamenti (43). La nuova versione del 2009 ha introdotto significative variazioni (Tabella 5).

Tale stadiazione si basa sull'estensione della neoplasia (parametro T), sull'interessamento dei linfonodi (parametro N) e sulla presenza di metastasi a distanza (parametro M).

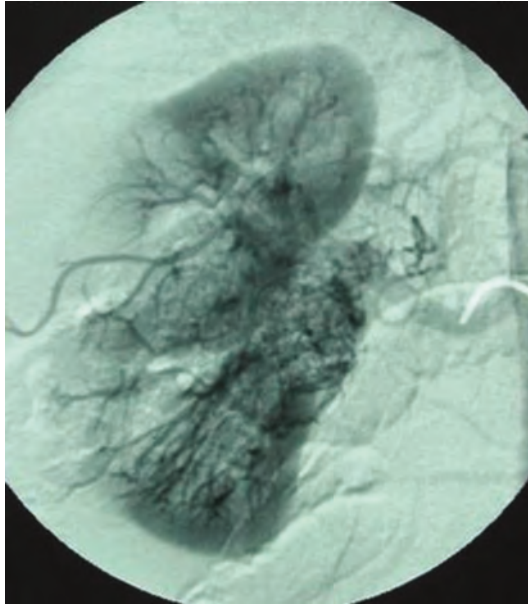


Figura 9. Angiografia renale che mostra tipica neovascolarizzazione da carcinoma renale

Tabella 5. Classificazione TMN del 2009

| Classificazione | Definizione |
|--------------------|--|
| T-Tumore primitivo | |
| T x | Tumore primitivo non definibile |
| T0 | Tumore primitivo non evidenziabile |
| T1 | Tumore della dimensione massima < 7 cm, limitato al rene |
| T1a | Tumore inferiore a 4 cm, limitato al rene |
| T1b | Tumore superiore a 4 cm ma inferiore a 7 cm, limitato al rene |
| T2 | Tumore della dimensione massima oltre i 7 cm, limitato al rene |
| T2a | Tumore delle dimensioni massime oltre i 7 cm ma inferiore a 10 cm |
| T2b | Tumore superiore a 10 cm, limitato al rene |
| T3 | Tumore che invade le grosse vene o la ghiandola surrenale o i tessuti perirenali, ma non oltre la fascia di Gerota |
| T3a | Tumore che invade la ghiandola surrenale o il tessuto perirenale* ma che non va oltre la fascia di Gerota |
| T3b | Tumore che invade macroscopicamente la/e vena/e renale/i ** o la vena cava al di sotto del diaframma |

| | |
|------------------------|--|
| T3c | Tumore che invade macroscopicamente la vena cava al di sopra del diaframma |
| T4 | Tumore che si estende oltre la fascia di Gerota |
| N-linfonodi regionali | |
| Nx | Linfonodi regionali non valutabili |
| N0 | Linfonodi regionali liberi da metastasi |
| N1 | Metastasi in un singolo linfonodo regionale |
| N2 | Metastasi in più linfonodi regionali |
| M-Metastasi a distanza | |
| Mx | Metastasi a distanza non accertabili |
| M0 | Metastasi a distanza assenti |
| M1 | Metastasi a distanza presenti |

| TMN raggruppamento in stadi | | | |
|-----------------------------|----------|--------|----|
| Stadio I | T1 | N0 | M0 |
| Stadio II | T2 | N0 | M0 |
| Stadio III | T3 | N0 | M0 |
| | T1,T2,T3 | N1 | M0 |
| Stadio VI | T4 | Ogni N | M0 |
| | Ogni T | N2 | M0 |
| | Ogni T | Ogni N | M1 |

(*) Include il grasso del seno renale (peripelvico). (**) Include i rami segmentari (contenenti muscolatura).

Le lesioni metastatiche si localizzano, nell'ordine, al polmone, alle ossa, ai linfonodi, al surrene omolaterale, alla vena cava, all'encefalo, agli organi vicini (colon e pancreas) e al rene contro laterale.

I fattori che influenzano la prognosi possono essere classificati in anatomici, istologici, clinici e molecolari (Tabella 6).

I fattori anatomici sono le dimensioni del tumore, l'invasione venosa, invasione della capsula renale, il coinvolgimento del surrene, dei linfonodi, la presenza di metastasi linfonodali e metastasi a distanza. Sono fattori che comunemente vengono riuniti nella classificazione TMN.

I fattori istologici includono il grado nucleare di Fuhrman, sottotipo istologico, la differenziazione sarcomatoide, invasione microvascolare e necrosi tumorale. Il grado nucleare di Fuhrman (Tabella 7) è comunemente usato. Il sistema utilizza quattro gradi in base al tipo di anaplasia (dimensione e irregolarità del nucleo, e prominenza nucleolare). È efficace nel predire le metastasi in quanto si è osservato che il 50% delle neoplasie ad alto grado metastatizza entro 5 anni.

Tabella 6. Fattori prognostici dell'RCC

| Anatomici | Istologici | Clinici | Molecolari |
|--|---|--|--|
| Dimensioni del tumore | Grado nucleare | Performance status | Fattori inducibili dall'ipossia: CA-IX, IGF-1, VEGF, VEGFRs, CA-XII, CXCR3, CXCR4, HIF |
| Coinvolgimento venoso | Sottotipo istologico | Sintomi sistemici (cachessia, perdita di peso > 10%) | Molecole costimolatorie: B7-H1, B7-H3, B7-H4, PD-1 |
| Estensione agli organi contigui | Differenziazione sarcomatoide | Anemia | Regolatori del ciclo cellulare: PTEN, TP53, Bcl2, Cyclin A, CDKN1B, Skp2 |
| Coinvolgimento surrenale (diretto o metastatico) | Presenza di necrosi | Ipercalcemia | Molecole di adesione: EpCAM, EMA, E-Cad, α -catenin, Cad-6 |
| Mts linfonodali | Invasione vasale e del sistema di raccolta linfatico | Eritrocitosi | |
| Mts a distanza | Invasione grasso perirenale e peripelvico Stato dei margini chirurgici | Trombocitosi \uparrow LDH, \uparrow Prot C Reattiva, \uparrow F.Alcalina | |

Tabella 7. Grading secondo Fuhrman

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

Secondo la classificazione WHO (44) esistono tre principali sottotipi istologici del carcinoma renale: il convenzionale a cellule chiare (80–90%), il papillare (10–15%) e il cromofobo (4–5%). Secondo una analisi unimodale, c'è una tendenza verso una prognosi migliore per i pazienti con carcinoma cromofobo rispetto a quelli che hanno un carcinoma papillare, e per sottotipo papillare rispetto al convenzionale (45)(46). Comunque, l'informazione prognostica fornita dal sottotipo di RCC viene meno nel momento in cui il tumore è stratificato secondo

lo stadio (47)(48). Tra gli RCC papillari, due sottotipi con differenti outcomes sono stati identificati (49): il tipo 1, che è un carcinoma a basso grado con citoplasma cromofilo e prognosi favorevole; e il tipo 2, carcinoma ad alto grado con citoplasma eosinofilo ed elevata propensione allo sviluppo di metastasi.

Tra i fattori prognostici clinici vengono inclusi il *performance status* preoperatorio, la presenza di sintomi localizzati, lo stato cachettico del paziente e l'assetto emocoagulativo dello stesso (50) (51) (52) (53).

Numerosi marcatori molecolari sono oggetto di indagine come l'anidrasi carbonica IX (Caix), il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), il fattore inducibile da ipossia (HIF), Ki67, p53, PTEN, E-caderina e CD44 (54) (55). Fino ad oggi, nessuno di questi marcatori ha dimostrato di migliorare l'accuratezza predittiva dei sistemi prognostici attuali e il loro uso non è raccomandato nella pratica clinica.

La prognosi dei pazienti è chiaramente legata allo stadio di presentazione della malattia al momento della diagnosi. Recenti studi riportano una percentuale di sopravvivenza a 5 anni tra 80–100% per i pazienti con malattia in stadio T1 e T2. Per i pazienti con stadio T3 tale percentuale si abbassa al 50–60%, mentre per quei pazienti che presentano alla diagnosi una malattia metastatica la prognosi è cattiva, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni che si aggira tra il 16–32%.

5. Terapia

5.1. *Trattamento della malattia localizzata*

Chirurgia

La nefrectomia radicale ha rappresentato lo standard terapeutico nei pazienti con carcinoma a cellule renali. Essa prevede l'asportazione del rene, della capsula di Gerota, del grasso perirenale e pararenale e del tratto lombare dell'uretere. Non esiste evidenza a favore della surrenalectomia di routine in corso di nefrectomia radicale, ad eccezione dei casi in cui si è di fronte ad un voluminoso tumore del polo superiore (che si associa ad un rischio di invasione diretta del surrene) oppure in presenza di un tumore di diametro superiore a 7 cm (che si accompagna ad un più eleva-

to rischio di disseminazione metastatica al surrene) (56) (57). Controversa invece è l'esecuzione e l'estensione della linfadenectomia locoregionale, che dovrebbe essere limitata alla zona ilare visto che non influenza la sopravvivenza (come emerso nello studio EORTC TRIAL 30881 EUR UROL 2009 (58). La via di accesso chirurgico tiene conto di molte variabili: dimensioni del tumore, il lato e il *performance status* preoperatorio. Si distinguono schematicamente due vie di accesso: retroperitoneale e transperitoneale (con modalità *open*, laparoscopica e più recentemente robotica). La chirurgia sia *open* che laparoscopica condotta per via retroperitoneale ha il vantaggio di un accesso diretto all'organo evitando di violare la cavità addominale e la pleura. La chirurgia condotta per via transperitoneale permette un miglior dominio sul peduncolo vascolare. L'approccio laparoscopico costituisce la via di accesso più innovativa e sempre più impiegata in quanto consente una più breve ospedalizzazione del paziente, una migliore compliance di quest'ultimo e minori perdite ematiche. L'indicazione alla laparoscopia è oggi estesa anche alla chirurgia delle grosse masse renali (fino a 7–8 cm di diametro) (59) con risultati, in termini di radicalità oncologica e sopravvivenza, che eguagliano quella della chirurgia *open*. Con l'avvento della moderna diagnostica (ecografia e TC) si è progressivamente assistito ad una "down stage migration" dei tumori renali, con sempre maggiore frequenza di neoplasie di ridotte dimensioni (inferiori a 4 cm). Ciò ha favorito lo sviluppo di tecniche chirurgiche conservative volte al risparmio del parenchima renale sano. La chirurgia *nephron-sparing* consiste nell'asportazione completa della massa neoplastica e di una porzione adiacente di parenchima sano di almeno 0,5 cm (Figure 10 –II) o nella semplice enucleo resezione del tumore lungo la pseudocapsula.

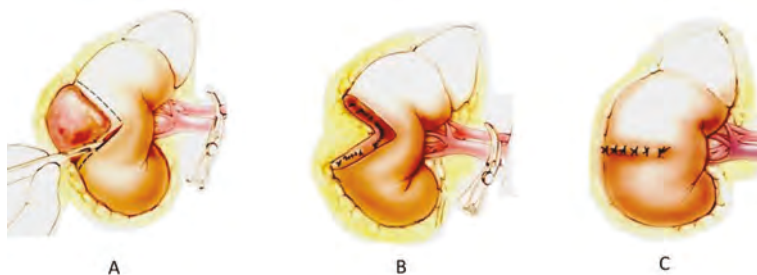


Figura 10. Nefrectomia mediale segmentale

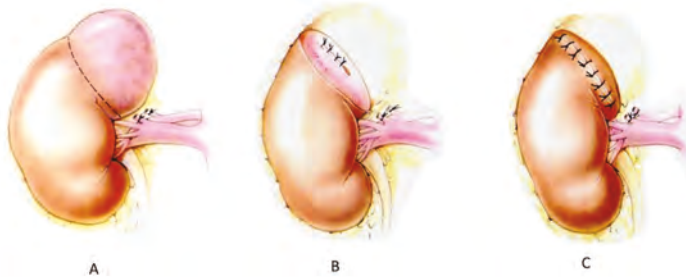


Figura 11. Nefrectomia polare segmentale

Costituiscono indicazioni alla chirurgia *nephron-sparing* le seguenti categorie di pazienti:

- Assolute: paziente monorene anatomico (per assenza congenita o per pregresse nefrectomie), paziente monorene funzionale e pazienti con tumori renali bilaterali e/o multifocali.
- Relative: rene controlaterale funzionante ma affetto da una patologia che potrebbe compromettere in futuro la sua funzione (ivi comprese le forme ereditarie di carcinoma a cellule renali che sono a rischio elevato di sviluppare tumore controlaterale).
- Elettive: masse piccole (inferiori a 4 cm), monolaterali, a localizzazione periferica, in soggetti giovani con rene controlaterale normale.

La chirurgia *nephron-sparing*, se effettuata in lesioni singole inferiori a 4 cm di diametro massimo, consente livelli di sopravvivenza libera da recidiva ed a lungo termine simili a quelli osservati con la nefrectomia (60) (61).

La chirurgia *nephron-sparing* è, quindi, un approccio curativo riconosciuto per il trattamento dei carcinoma a cellule renali con diametro massimo di 4 cm. E' più difficile farlo con tecnica laparoscopica.

5.2. Terapia sistemica del rcc metastatico

Terapia medica

Il carcinoma a cellule renali è un tumore resistente alla maggior parte dei chemioterapici tradizionali. Tale caratteristica viene conferita dall'espressione da parte di circa l'80% delle cellule neoplastiche del gene MDR1 (*multi drug resi stance type 1*) che codifica per la P-glicoproteina, proteina in grado di utilizzare l'energia ricavata dall'idrolisi dell'ATP per espellere, contro gradiente di concentrazione, numerose sostanze citotossiche compresi i principali chemioterapici.

L'unica forma di chemioterapia nei confronti della quale il tumore ha manifestato responsività è quella effettuata usando il 5-fluorouracile (5FU) in associazione ad agenti immunoterapici (62). Tra questi l'INF-alfa e IL-2 sono quelli più utilizzati.

L'immunoterapia con IFN-alfa è efficace nei pazienti con RCC metastatico con un buon *performance status*, una sopravvivenza libera da progressione superiore ad 1 anno e possibilmente la presenza di metastasi polmonari come unico sito metastatico.

Lo schema terapeutico utilizzato ha ottenuto un tasso di risposte di solo il 6-15% insieme ad una riduzione nel rischio di progressione del 25% ed un modesto beneficio di sopravvivenza di 3-5 mesi rispetto al placebo (63).

L'IL-2 è stata utilizzata nel RCC metastatico da molti anni, e diversi studi hanno mostrato risposte variabili dal 7 al 27% (64). Ad oggi comunque, non vi è dimostrazione di superiorità del trattamento con IFN-alfa rispetto ad IL-2 nel RCC metastatico.

Sono stati condotti diversi studi randomizzati per testare l'utilità della terapia di combinazione con più citochine. A fronte di un modesto miglioramento del tasso di risposte e della sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale non è stata influenzata significativamente rispetto ai regimi di monoterapia. Inoltre non è stato evidenziato alcun impatto sulla sopravvivenza complessiva rispetto al placebo, almeno nei pazienti a rischio intermedio.

Nel complesso, sino ad oggi, la terapia di combinazione non ha dimostrato un chiaro beneficio clinico nei RCC metastatici e non presenta alcun vantaggio rispetto alla monoterapia. La comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo del RCC ha portato

allo sviluppo di nuovi farmaci che agiscono su bersagli molecolari con ottimi risultati. Nel RCC a cellule chiare, l'accumulo di HIF 1 grazie all'inattivazione del gene VHL è in grado di indurre l'iperpressione di potenti stimolatori della neoangiogenesi, processo che contribuisce in maniera sostanziale allo sviluppo ed alla progressione del tumore. Recentemente due molecole ad azione antiangiogenetica, il sorafenib ed il sunitinib, hanno ottenuto l'approvazione per il trattamento del RCC metastatico sia in USA che in Europa, tuttavia non è ancora ben definita la loro posizione in termini di trattamento primario o secondario come pure il potenziale utilizzo in associazione con le citochine.

Il Sorafenib è un inibitore di molecole con funzione tirosin-chinasica, attivo contro Raf-1, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR (recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica), FLT-3 e c-KIT. In uno studio di fase III che confrontava Sorafenib con placebo dopo fallimento dell'immunoterapia, il trattamento attivo ha determinato un miglioramento a 3 mesi della sopravvivenza libera da progressione (65). Anche Sunitinib è un inibitore delle molecole ad azione tirosina-chinasica in grado di inibire selettivamente PDGFR, VEGFR, c-KIT e FLT-3. Uno studio di fase III che confrontava Sunitinib con IFN-alfa in monoterapia di prima linea ha dimostrato una mediana di sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore con Sunitinib rispetto ad IFN-alfa (11 mesi vs 5 mesi) (66).

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale che lega e inattiva VEGF. Esso ha mostrato la capacità di ottenere risposte parziali, rallentare la progressione della malattia, e migliorare la sopravvivenza nei pazienti con tumore renale avanzato (67).

Nell'RCC sono inoltre attivate la via di trasduzione mediata dal recettore per EGF e la via mTOR (mammalian target of rapamycin) che regolano la crescita e la sopravvivenza cellulare.

Il Temsirolimus è un inibitore specifico della via mTOR. Di recente uno studio di fase III destinato al confronto tra Temsirolimus, INF-alfa e la loro associazione come terapia di prima linea ha dimostrato come Temsirolimus in monoterapia sia in grado di aumentare la sopravvivenza complessiva nei pazienti con RCC metastatico ad alto rischio rispetto all'IFN-alfa in monoterapia o alla combinazione di IFN-alfa e *temsirolimus* (68). In conclusione possiamo affermare che gli inibitori delle molecole con attività tirosina-chinasi sembrano aumentare la

sopravvivenza libera da progressione del RCC metastatico sia quando vengono usati come terapia di prima linea che di seconda linea. La monoterapia con Temsirolimus è più efficace sia di IFN alfa che dell'associazione IFN alfa con Temsirolimus nei pazienti a pessima prognosi.

Allo stato attuale delle conoscenze si possono formulare le seguenti affermazioni:

- Sorafenib è consigliato come terapia di seconda linea nel RCC metastatico.
- Sunitinib è consigliato come terapia di prima linea nei pazienti a rischio basso ed intermedio.
- Temsirolimus dovrebbe essere considerato l'opzione di prima linea nei pazienti a pessima prognosi.

La dimostrazione definitiva della loro utilità però è ancora da definire.

Note Bibliografiche

- (1) MORRA MN, DAS S, 1193: *Renal oncocytoma: a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment*. J Urol 1993; 150(2 Pt. 1):295–302.
- (2) RENSHAW A, 2002: *Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practicing pathologist*. Histopathology 2002; 41(4):283–300.
- (3) AMIN MB, CROTTY TB, TICKOO SK, FARROW GM, 1997: *Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases*. Am J Surg Pathol 1997; 21(1):1–12.
- (4) PEREZ-ORDONEZ B, HAMED G, CAMPBELL S, et al., 1997: *Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases*. Am J Surg Pathol 1997; 21(8):871–883.
- (5) WEISS LM, GELB AB, MEDEIROS LJ, 1995: *Adult renal epithelial neoplasms*. Am J Clin Pathol 1995; 103(5):624–635.
- (6) PAVLOVICH CP, GRUBB 3RD RL, HURLEY K, et al., 2005: *Evaluation and management of renal tumors in the Birt–Hogg–Dubé syndrome*. J Urol 2005; 173(5):1482–1486.
- (7) TORO JR, WEI MH, et al., 2008: *BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports*. J Med Genet 2008; 45(6):321–331.
- (8) TAMBOLI P, RO JY, AMIN MB, et al.: *Benign tumors and tumor–like lesions of the adult kidney. II. Benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor–like lesions*. Adv Anat Pathol 2000; 7(1):47–66.
- (9) EBLE J: *Angiomyolipoma of kidney*. Semin Diagn Pathol 1998; 15(1):21–40.
- (10) SCHADE GR, GOFRIT ON, et al.: *Renal angiomyolipoma with intravascular extension into the inferior vena cava: a case report and review of the literature*. Can J Urol 2008; 15(2):4012–4015.
- (11) AKCALI Y, KARAHAN OI, et al.: *Angiomyolipoma with cavoatrial extension*. Eur Urol 2006; 50(3):605–606.
- (12) YAMAKADO K, TANAKA N, et al.: *Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture*. Radiology 2002; 225(1):78–82.
- (13) European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
- (14) FERLAY J, AUTIER P, BONIOL M, et al. *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Ann Oncol 2007 Mar;18(3):581–92.
- (15) RABBANI F et al: *Temporal change in risk of metachronous contralateral renal*

- cell carcinoma: influence of tumor characteristics and demophic factors.* J Clin Oncol 2002; 20:2370
- (16) YU MC *et al.* Cigarette smoking, obesity, diuretic use and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl cancer Inst 1986;77:351.
- (17) DOLL R. Cancers weakly related to smoking. Br Med Bull 1996; 52: 35–49
- (18) MCGUIRE BB, FITZPATRICK JM. BMI and the risk of renal cell carcinoma. Curr Opin Urol. 2011 Sep;21(5):356–61
- (19) BROCK KE, KE L, GRIDLEY G, CHIU BC, ERSHOW AG, LYNCH CF, GRAUBARD BI, CANTOR KP. Fruit, vegetables, fibre and micronutrients and risk of US renal cell carcinoma. Br j Nutr. 2011 Dec 20:1–9.
- (20) PASCUAL D AND BORQUE A. *Epidemiology of Kidney Cancer.* Adv Urol 2008. Article ID 782381, doi:10.1155/2008/782381.
- (21) KAYE JA, MYERS MW, JICK H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. Epidemiology 2001; 12: 690–694
- (22) HAYAT MJ, HOWLADER N, REICHMAN ME *et al.* Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist 2007;12:20–37.
- (23) BRENNAN JF *et al.* Acquired renal cystic disease: Implications for the urologist. Br J Urol 1991;67:342.
- (24) COHEN AJ, LI FP, BERG S, MARCHETTO DJ, TSAI S, JACOBS SC, *et al.* Hereditary renal–cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 1979; 301: 592–595.
- (25) DRABKIN HA, BRADLEY C, HART I, BLESKAN J, LI FP, PATTERSON D. Translocation of *c-myc* in the hereditary renal cell carcinoma associated with a t(3;8)(p14.2;q24.13) chromosomal translocation. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82: 6980–6984.
- (26) KAE LIN WG, JR. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer 2002; 2: 673–682
- (27) MAXWELL PH, RATCLIFFE PJ. Oxygen sensors and angiogenesis. Semin Cell Dev Biol 2002; 13: 29–37.
- (28) HOLTHÖFER H: *Immunohistology of renal cell carcinoma.* Eur Urol 1990;18(suppl):15.
- (29) MAKAY B, ORDONEZ NG, KHOURS LAND J: *The ultrastructure and immunocytochemistry of renal cell carcinoma.* Ultrastruct Pathol 1987;11:483.
- (30) —, *Kidney in renal transplant recipients.* Cancer 2005;103:251–257.
- (31) NOVICK AC, BUKOWSKI RM, CAMPBELL SC. RENAL TUMOURS. IN: WEIN AJ,

- KAVOUSSI LR, NOVICK AC, PARTIN AV, PETERS CA (eds). *Campbell–Walsh Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565–638.
- (32) KUTIKOV A, FOSSETT LK, RAMCHANDANI P, *et al.* *Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging*. *Urology* 2006 Oct;68(4):737–40.
- (33) REMZI M, OZSOY M, KLINGLER HC, *et al.* *Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter*. *J Urol* 2006 Sep;176(3):896–9.
- (34) KANE CJ, MALLIN K, RITCHEY J, *et al.* *Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base*. *Cancer* 2008 Jul;113(1):78–83.
- (35) LEE CT, KATZ J, FEARN PA, *et al.* *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*. *Urol Oncol* 2002 Jul–Aug;7(4):135–40.
- (36) PATARD JJ, LERAY E, RODRIGUEZ A, *et al.* *Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma*. *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):226–32.
- (37) KIM HL, BELLDEGRUN AS, FREITAS DG, *et al.* *Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis*. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742–6.
- (38) MITTERBERGER M, PELZER A, COLLESELLI D *et al.* *Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions*. *Eur J Radiol* 2007;64:231–238.
- (39) ISRAEL GM, BOSNIAK MA. *Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them*. *Radiographics* 2008;28:1325–1338.
- (40) FERDA J, HORA M, HES O *et al.* *Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCTangiography*. *Eur J Radiol* 2007;62:295–301.
- (41) SUN MR, PEDROSA I. *Magnetic resonance imaging of renal masses*. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009;30:326–251.
- (42) SOBIN LH, GOSPODARIWICZ M, WITTEKIND C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. *UICC International Union Against Cancer*. 7th edn. Wiley–Blackwell, 2009: pp. 255–257.
- (43) GOSPODAROWICZ MK, MILLER D, GROOME PA, *et al.* *The process for continuous improvement of the TNM classification*. *Cancer* 2004 Jan;100(1):1–5.
- (44) EBLE JN, SAUTER G, EPSTEIN JI, *et al* (eds). In: *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
- (45) CHEVILLE JC, LOHSE CM, ZINCKE H, *et al.* *Comparisons of outcome and*

- prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma.* Am J Surg Pathol 2003 May;27(5):612–24.
- (46) PATARD JJ, LERAY E, RIOUX-LECLERCQ N, *et al.* Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005 Apr;23(12):2763–71.
- (47) CAPITANIO U, CLOUTIER V, ZINI L, *et al.* A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU Int 2009 Jun;103(11):1496–500.
- (48) DELAHUNT B, EBLE JN, MCCREDIE MR, *et al.* Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 2001 Jun;32(6):590–5.
- (49) BENSALAH K, LERAY E, FERGELOT P, *et al.* Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol 2006 Mar;175(3 Pt 1):859–63.
- (50) KIM HL, BELLDEGRUN AS, FREITAS DG, *et al.* Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003 Nov;170(5):1742–6.
- (51) KIM HL, HAN KR, ZISMAN A, *et al.* Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. J Urol 2004 May;171(5):1810–3.
- (52) PATARD JJ, LERAY E, CINDOLO L, *et al.* Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004 Sep;172(3):858–62.
- (53) SABATINO M, KIM-SCHULZE S, PANELLI MC, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 2009 Jun;27(16):2645–52.
- (54) LI G, FENG G, GENTIL-PERRET A, *et al.* Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. J Urol 2008 Aug;180(2):510–3; discussion 513–4.
- (55) ZHAO H, LJUNGBERG B, GRANKVIST K, *et al.* Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. PLoS Med 2006 Jan;3(1):e13.
- (56) KUCZYK M, MUNCH T, MACHTENS S, BOKEMEYER C, WEFER A, HARTMANN J, KOLLMANNSSBERGER C, KONDO M, JONAS U. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int 2002;89(6):517–522.
- (57) VON KNOBLOCH R, SESEKE F, RIEDMILLER H, GRONE HJ, WALTHERS EM, KALBLE T. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? Eur Urol 1999;36(4):303–308.

- (58) BLOOM JH, VAN POPPEL H, MARECHAL JM, JACQMIN D, SCHRODER FH, DE PRJCK 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; 55:28–34.
- (59) ONO Y, HATTORI R, GOTOH M, YOSHINO Y, YOSHIKAWA Y, KAMIHIRA O. *Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already?* Curr Opin Urol 2005;15(2):75–78.
- (60) LEE CT, KATZ J, SHI W, THALER HT, REUTER VE, RUSSO P. *Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort*. J Urol 2000;163(3):730–736.
- (61) DELAKAS D, KARYOTIS I, DASKALOPOULOS G, TERHORST B, LYMBEROPOULOS S, CRANIDIS A. *Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience*. Urology 2002;60(6):998–1002.
- (62) STADLER WM, HUO D, GEORGE C, YANG X, RYAN CW, KARRISON T, ZIMMERMAN TM, VOGELZANG NJ. *Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer*. J Urol 2003;170(4 Pt1):1141–1145.
- (63) MOTZER RJ, BACIK J, MURPHY BA, RUSSO P, MAZUMDAR M. *Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol 2002;20(1):289–296.
- (64) McDERMOTT DF, REGAN MM, CLARK JI, FLAHERTY LE, WEISS GR, LOGAN TF, KIRKWOOD JM, GORDON MS, SOSMAN JA, ERNSTOFF MS, TRETTER CP, URBA WJ, SMITH, JW, MARGOLIN KA, MIER JW, GOLLOB JA, DUTCHER JP, ATKINS MB. *Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol 2005;23(1):133–141.
- (65) 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. *orafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. N Engl J Med 2007;356(2):125–134.
- (66) 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 α in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med 2007;356(2):115–124.
- (67) YANG JC *et al*: *A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular en-*

dothelial growth factor antibody for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003;349:427.

- (68) HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P, DUTCHER J, FIGLIN R, KAPOOR A *et al.* A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2006; 24(18S):LBA4.

Nino Dispensa, Sandro
Provenzano, Danilo Abate, Alice
Pavone, Rosanna Iacona