

## **CARCINOMA UROTELIALE DELL'ALTO APPARATO URINARIO:**

### **RACCOMANDAZIONI PER DIAGNOSI e TRATTAMENTO**

#### **A cura del Gruppo di Lavoro sui Tumori Uroteliali:**

*Pasquale Massimo (coordinatore), Antonini Daniela, Bollito Enrico, Castagneto Bruno,  
Girelli Giuseppe, Guercio Stefano, Montefiore Franco, Mosca Alessandra,  
Zavattero Carla Angela.*

#### **Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori Urologici:**

**Coordinatore:** Maurizio Moroni

#### **Partecipanti:**

*Annoscia Scipio, Antonini Daniela, Baima Carlo Giuliano, Bardari Franco, Bellina Maurizio,  
Benvenuti Sandro, Bollito Enrico, Camilli Marco, Cante Domenico, Castagneto Bruno,  
Castelli Emanuele, Chiappino Isabella, Cirillo Stefano, Clemente Maria C., Conti Enrico,  
Cussotto Michele, Dal canton Orietta, De Luca Stefano, Frea Bruno, Gabriele Pietro,  
Girelli Giuseppe, Gontero Paolo, Guarneri Alessia, Guercio Stefano,  
Guglielmini Pamela Francesca, Icardi Massimiliano, Migliari Roberto, Miraglia Stefania,  
Montefiore Franco, Mosca Alessandra, Munoz Fernando, Ortega Cinzia, Pasquale Massimo,  
Perachino Massimo, Petracchini Massimo, Polledro Patrizio, Ruggiero Luca, Sciandrello Andrea,  
Sirgiovanni Marianna Paola, Terrone Carlo, Tucci Marcello, Volpe Alessandro,  
Vormola Roberto, Zarrelli Giovanni, Zavattero Carla Angela, Zitella Andrea.*

## **INDICE**

- 1. Epidemiologia e fattori di rischio.**
- 2. Caratterizzazione anatomo-patologica.**
- 3. Prognosi.**
- 4. Diagnosi.**
- 5. Gestione chirurgica.**
- 6. Trattamento sistemico delle neoplasie dell'alta via escretrice.**
- 7. Trattamento radioterapico delle neoplasie dell'alta via escretrice.**

### **1-EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

I carcinomi dell'urotelio prendono origine dall'epitelio di transizione che tappezza le vie escretrici urinarie. Possono essere localizzati nel tratto urinario superiore (cavità pielocalicali e uretere) o molto più frequentemente nel tratto urinario inferiore (vescica e uretra prostatica).

Benchè i tumori uroteliali siano al quarto posto dopo prostata, mammella, polmone e neoplasie col-rettali, i tumori delle alte vie urinarie sono poco comuni.

Nel 95% dei casi sono tumori epiteliali e oltre l'80% sono maligni; le forme più frequenti sono uroteliali, (90%) anche associate a varianti, squamose (<10%), adenocarcinomi (< 1%).

- Rappresentano il 5-10% di tutti i tumori renali, il 5-6% di tutti i tumori uroteliali (vs il 90% circa dei tumori di vescica e uretra).
- Non esiste prevalenza di lateralità.
- Incidenza: circa 2/100.000 abitanti anno:
  - tumori di calici e pelvi renale 1/100.000 abitanti anno
  - tumori ureterali 0.7/100.000 abitanti anno
- Quelli di calici e pelvi renale sono più frequenti di quelli dell'uretere (rapporto 2/1).
- Spesso multifocali e sincroni.
  - multifocali omolaterali nel 27-36% dei casi,
  - bilaterali nel 2 -8% dei casi.
- Nel 17% dei casi sono associati a tumori vescicali.
- Possibili tumori metacroni vescicali (22- 47 % dei casi) e controlaterali ( 2- 6% dei casi).
- Nel 60% sono invasivi alla diagnosi (le forme vescicali lo sono nel 15-25% dei casi).

- Prevalenza nel sesso maschile: rapporto maschi/femmine 3:1.
- Picco di incidenza in età avanzata (70/80 aa, età media 65 anni).

## FATTORI DI RISCHIO

- **Fumo di tabacco** : aumenta il rischio relativo da 2,5 a 7 volte
- **Fattori occupazionali:**
  - Lavoratori dell'industria tessile: un rischio elevato, statisticamente significativo per gli addetti alla cernita degli stracci (rischio di esposizione all'asbesto)
  - Lavoratori dell'industria dei coloranti (esposizione ad amine aromatiche) e della gomma.
  - Esposizione ai Pesticidi contenenti arsenico inorganico
    - **Abuso di analgesici** (fenacetina).
    - **Nefropatia** dei Balcani o da erbe cinesi (da acido aristolochico che induce mutazione del gene p53).
    - **Fattori irritativi cronici (calcoli, infezioni).**
    - **Fattori genetici eredo-familiari** (10/15%): Sindrome di Lynch da mutazione genetica responsabile del 3-5% di cancro non poliposici del colon-retto e che si associa a tumori in sedi diverse fra cui quelli delle vie escrettrici, talora bilaterali.
    - **Suscettibilità individuale:** Polimorfismi genetici individuali si associano ad un maggior rischio di contrarre queste neoplasie e possono spiegare la differente suscettibilità ai cancerogeni esogeni.
    - **Azione sinergica di più fattori**

*La durata media di esposizione ai cancerogeni esogeni per sviluppare un urotelioma è di circa 7 anni. Il periodo di latenza dalla fine dell'esposizione ai cancerogeni all'insorgenza della neoplasia è di circa 20 anni.*

## 2-CARATTERIZZAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

### ISTOTIPI

- **NEOPLASIE UROTELIALI NON INVASIVE**
  1. Papilloma
  2. Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità
  3. Carcinoma uroteliale papillare di basso grado

4. Carcinoma uroteliale papillare di alto grado
  - **NEOPLASIE UROTELIALI INVASIVE E VARIANTI**
    1. Con componente squamosa o ghiandolare o entrambe
    2. Sarcomatoide
    3. 3.Nested type
    4. lymphoepitelioma-like
    5. Microcistica
    6. a piccole cellule
    7. a crescita invertita
    8. Micropapillare
    9. a cellule chiare
    10. a cellule ad anello con castone
    11. Rabdoide , plasmocitoide
    12. Altri (specificare)
  - **CARCINOMA SQUAMOSO (0,7-7%)**
  - **ADENOCARCINOMA (<1%)**

#### L'individuazione delle varianti è importante

- A FINE PROGNOSTICO - alcune varianti sono più aggressive
- A FINE TERAPEUTICO - alcune varianti sono maggiormente sensibili ad alcune terapie o richiedono approcci terapeutici più o meno aggressivi
- NELLA GESTIONE DEL FOLLOW UP: in una metastasi può comparire solo una delle componenti osservate nel tumore primitivo

***Le varianti più rare dotate di maggior aggressività (es. a nidi o adenocarcinoma o a componente squamosa) devono essere SEMPRE segnalate nel referto.***

#### **GRADING**

Il grado di differenziazione unitamente alla stadiazione è uno tra i più importanti dati che fornisce informazioni di tipo prognostico ed influenza l'iter terapeutico successivo (trattamento conservativo/vs trattamento radicale).

- **Carcinomi papillari:**

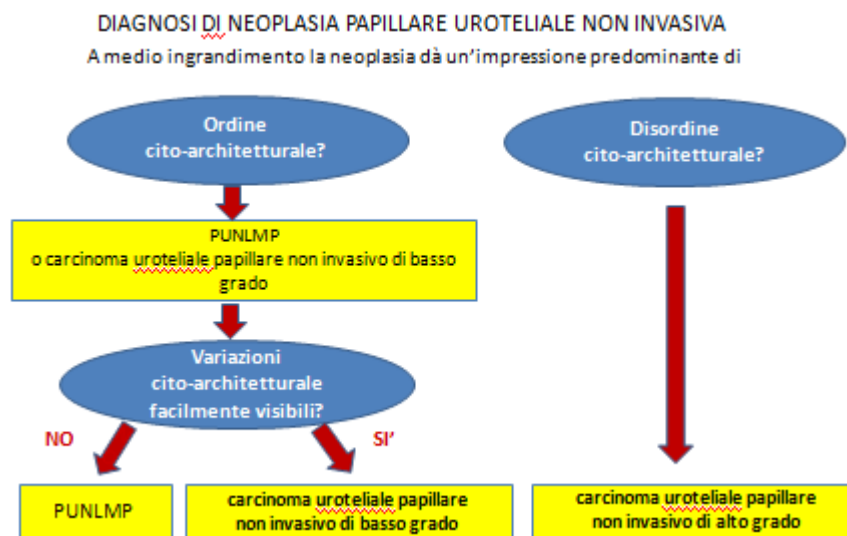
La classificazione WHO 2004 è quella oggi più diffusa e internazionalmente accettata

Non è direttamente traducibile in quella WHO 1973

È criticata molto soprattutto per la scarsa riproducibilità della categoria “PNLMP”

- **Carcinoma squamoso e adenocarcinoma:**

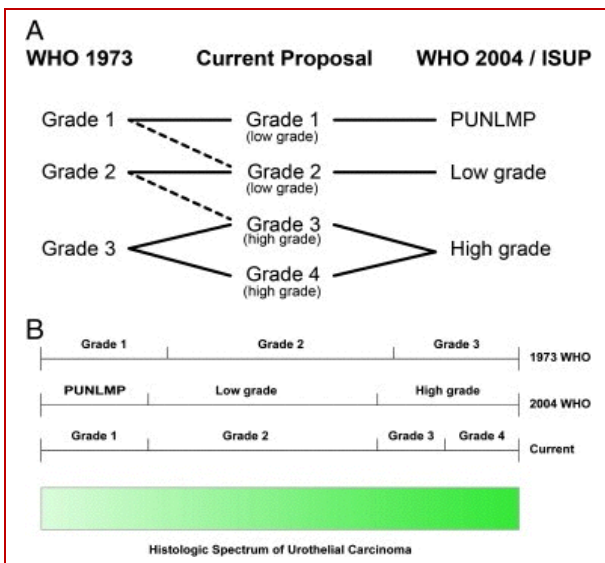
Il grado istologico è analogo a quello utilizzato per il carcinoma squamoso e l’adenocarcinoma di altre sedi



Il grading sec. WHO 2004 si esegue a ingrandimento medio-piccolo (10x) per considerare una impressione generale di ordine o disordine architetturale, senza riguardo per le alterazioni citologiche.

Per le neoplasie papillari Cheng propone l’eliminazione del PUNLMP (perché la morfologia, il rischio di progressione ed il trattamento è simile al carcinoma di basso grado) e l’introduzione di quattro gradi basati essenzialmente sulle caratteristiche citoarchitetturali.

*Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal Liang Cheng MD a,b, Gregory T. MacLennan MDc, Antonio Lopez-Beltran MDd Human Pathology (2012) 43, 2097–2108*

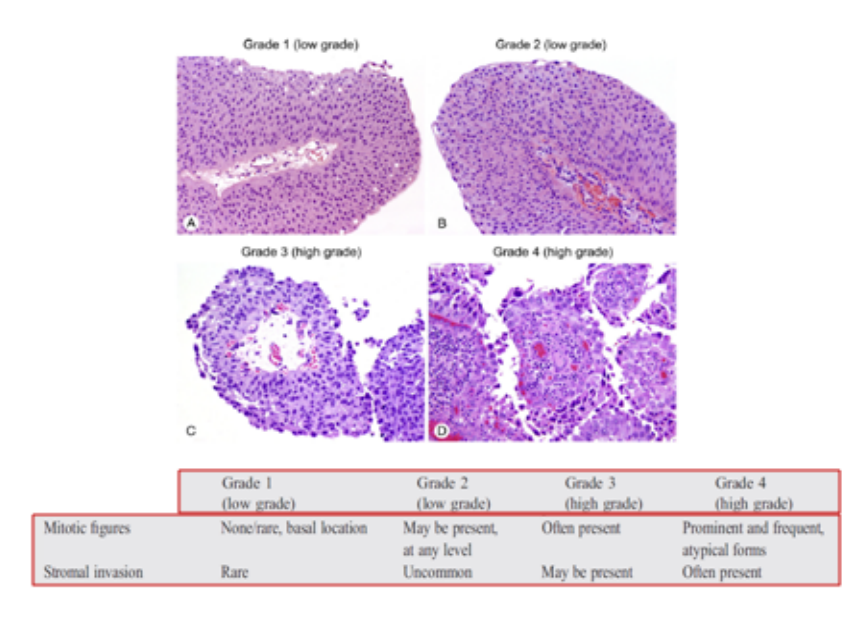


**Fig. 1** Comparisons of different grading systems. A, The 1973 WHO grade 1 carcinomas are reassigned, some to the PUNLMP category and some to the low-grade carcinoma category in the 2004 WHO classification. Similarly, 1973 WHO grade 2 carcinomas are reassigned, some to the low-grade carcinoma category and others to the high-grade carcinoma category. All 1973 WHO tumors are assigned to the high-grade carcinoma category. In the current proposal, PUNLMP has been reassigned as grade 1 carcinoma, 2004 low-grade urothelial carcinoma has been reassigned as grade 2 urothelial carcinoma, and 2004 high-grade urothelial carcinoma has been divided into grade 3 and 4 urothelial carcinomas (all high grade). Grade 4 urothelial carcinomas are more commonly associated with invasion. B, Urothelial carcinomas encompass a continuous spectrum of diseases with various biologic behavior and morphologic manifestations. Defining exact cutoff for each disease category can be challenging.

**Table 2** Diagnostic criteria for the newly proposed grading system of urothelial carcinoma of the bladder

Characteristics	Grade 1 (low grade)	Grade 2 (low grade)	Grade 3 (high grade)	Grade 4 (high grade)
Increased cell layers (>7)	Yes	Variable	Variable	Variable, usually <7 layers
Superficial umbrella cells	Present	Often present	Usually absent	Usually absent
Polarity/overall architecture	Normal	Mildly distorted	Moderately distorted	Severely distorted
Discohesiveness	Normal	Normal	Mild to moderate	Severe
Clear cytoplasm	May be present	May be present	Usually absent	Usually absent
Nuclear size	Normal or slightly increased	Mildly increased	Moderately increased	Markedly increased
Nuclear pleomorphism	Uniform, slightly elongated to oval	Mild, round to oval with slight variation in shape and contour	Moderate	Marked
Nuclear polarization	Normal to slightly abnormal	Abnormal	Abnormal	Absent
Nuclear hyperchromasia	Slight or minimal	Mild	Moderate	Severe
Nuclear grooves	Present	Present	Absent	Absent
Nucleoli	Absent or inconspicuous	Inconspicuous	Enlarged, often prominent	Multiple prominent nucleoli
Mitotic figures	None/rare, basal location	May be present, at any level	Often present	Prominent and frequent, atypical forms
Stromal invasion	Rare	Uncommon	May be present	Often present

NOTE. In the current proposal, grade 1 (low-grade) tumors are classified as PUNLMP in the 2004 WHO classification system; grade 2 (low-grade) tumor are classified as "low grade urothelial carcinoma" (2004 WHO/ISUP); and grade 3 (high-grade) and grade 4 (high-grade) tumors are both classified as "high grade urothelial carcinoma" (2004 WHO/ISUP).



## STADIAZIONE

**Lo stadio è il più importante fattore prognostico**

### **Condizionano lo stadio:**

- la non corretta fissazione soprattutto di tumori grossi e friabili e gli artefatti durante la processazione
- l'esame macroscopico ed il campionamento accurato a livello della parete pelvico-caliceale,
- la presenza più o meno variabile e lo spessore del tessuto connettivo sottoepiteliale (la lamina propria è assente sotto l'urotelio che riveste le papille renali e sottile lungo i calici minori) e della tonaca muscolare (attenzione a non confondere la muscolaris mucosae (T1) con la tonaca muscolare propria),
- la valutazione dell'invasività nelle lesioni papillari a crescita endofitica o invertita.  
Determinante per la stadiazione, soprattutto nelle biopsie, è la non frammentazione della base di impianto del tessuto asportato perchè l'infiltrazione avviene a questo livello e ciò potrebbe inficiare la corretta valutazione dell'invasività.
- Non influenza lo stadio la diffusione pagetoide neoplastica intratubulare.

## **STADIAZIONE sec. UICC 2009 VII Ed.**

### **pT Tumore primitivo**

- pTX Tumore primitivo non valutabile
- pT0 Nessuna evidenza di tumore primitivo
- pTa Carcinoma papillare non invasivo
- pTis Carcinoma in situ
- pT1 Tumore che invade il connettivo sottoepiteliale
- pT2 Tumore che invade la muscolare
- pT3 (Pelvi renale): Tumore che si estende oltre la muscolare
- nel parenchima renale
  - nell'adiposo peripelvico
- (Uretere): Tumore che si estende oltre alla tonaca muscolare nell'adiposo periureterale
- pT4 Tumore che invade organi adiacenti o si estende attraverso il rene nell'adiposo perinefrico

### **pN Linfonodi regionali (ilari, addominali paraaortici e paracavali e per l'uretere linfonodi intrapelvici)**

- pNX Linfonodi regionali non valutabili
- pN0 Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
- pN1 Metastasi in un singolo linfonodo, di dimensione massima non superiore a 2 cm
- pN2 Metastasi in un singolo linfonodo, di dimensione massima superiore a 2cm ma non superiore a 5 cm, o metastasi in linfonodi multipli, nessuna di dimensione massima superiore a 5 cm
- pN3 Metastasi in un linfonodo di dimensione massima superiore a 5 cm

### **pM Metastasi a distanza**

- pM0 Assenza di metastasi a distanza
- pM1 Metastasi a distanza

*I tumori sincroni multipli della pelvi renale ed uretere vengono classificati, indipendentemente dalla sede, sulla base della più alta categoria T tumorale seguiti dal suffisso (m) o dal numero di lesioni (n)*



## **MODALITA' DI INVIO E VALUTAZIONE DEL CAMPIONE DA PARTE DEL PATOLOGO (allegato 1)**

Per garantire una corretta valutazione dei parametri morfologici, immunofenotipici e molecolari è necessario che tutti i campioni biotici e chirurgici siano sottoposti ad un processo di fissazione immediata ed adeguata.

**NEFROURETERECTOMIA** a meno che non si utilizzino tecniche “sotto vuoto” che prevede specifica procedura il campione chirurgico deve giungere al Laboratorio di Anatomia Patologica preferibilmente a fresco, nel più breve tempo possibile o in formalina neutra tamponata al 10% in quantità pari a 5-10 volte il volume del campione stesso.

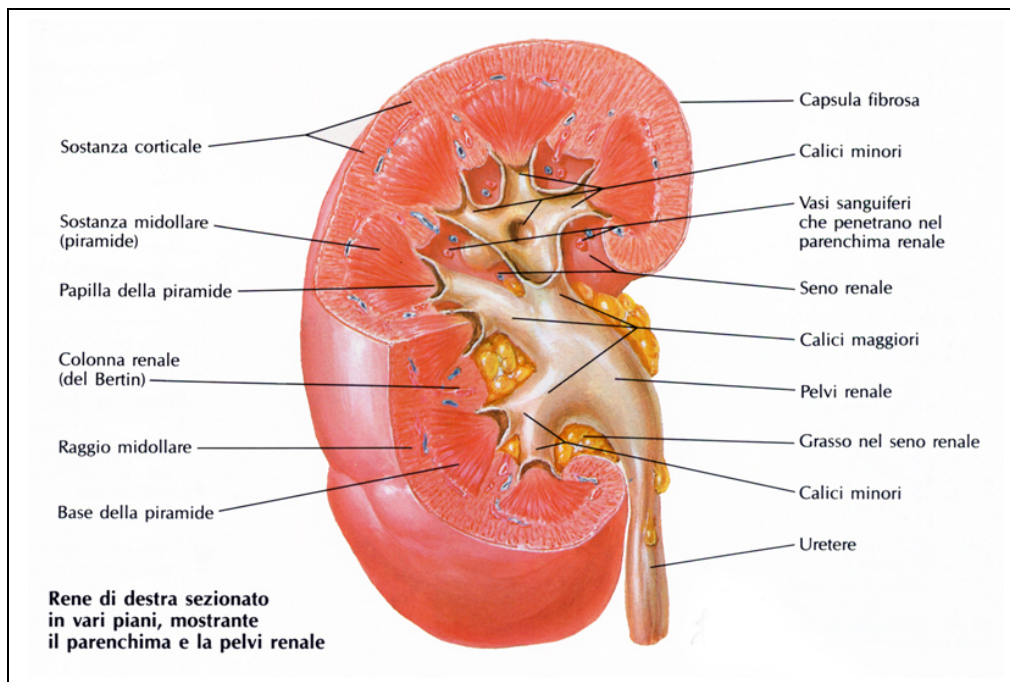
In laboratorio verranno messi in atto tutti gli accorgimenti possibili, (opportune manovre o incisioni del campione) per favorire la penetrazione della formalina in modo ottimale garantendo una immediata fissazione.

A meno che non si debbano eseguire prelievi a fresco per indagini molecolari, nella pelvi e nell'uretere può essere iniettata formalina. Poiché le neoplasie uroteliali sfaldano molto e possono produrre false immagini di invasione (vascolare o del margine) i prelievi dai margini di resezione dovrebbero essere eseguiti prima di ogni manipolazione della lesione e questa dovrebbe preferibilmente essere campionata dopo adeguata fissazione.

Anche se nell'esame delle neoplasie renali si esegue solitamente l'incisione del rene sull'asse longitudinale per le lesioni a sede midollare, sinusale o para-ilare, per le neoplasie della pelvi possono essere considerati anche approcci diversi.

**Incisione coronale:** L'incisione viene eseguita in senso antero-posteriore sul lato coronale “a salame” (anziché “a panino”). Questo metodo permette di evidenziare meglio l'estensione locale della lesione ma espone al pericolo, maggiore per i tumori uroteliali, che la lama trasporti cellule neoplastiche nel parenchima renale creando false immagine di invasione.

**Apertura della via escretrice con le forbici:** anche in questo caso il rischio di contaminazione è elevato e questo metodo dovrebbe essere eseguito dopo pre-fissazione, permette però di visualizzare bene l'intera via escretrice, lesioni satelliti e minori e il prelievo può essere eseguito in modo più anatomico perpendicolarmente alla parete della pelvi o dell'uretere.



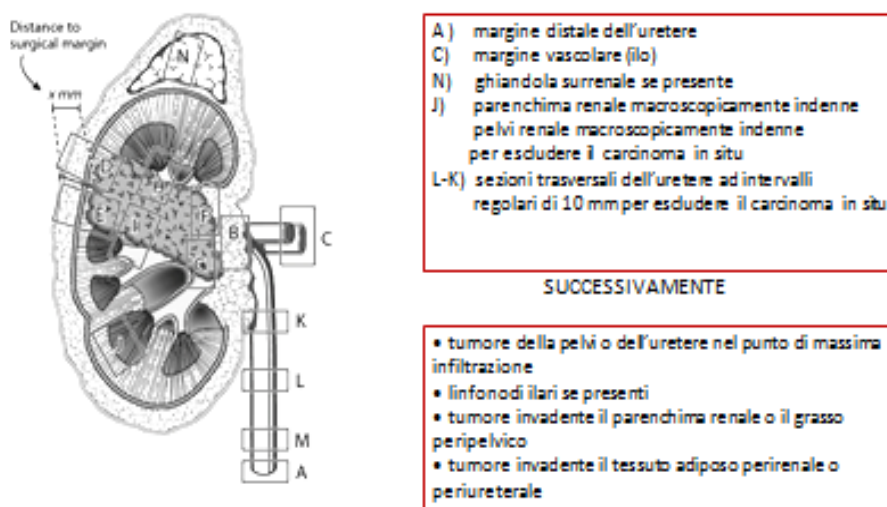
## CAMPIONAMENTO

- **BIOPSIE:** Se i campioni sono multipli devono essere inviati in contenitori separati, identificati per sede e processati singolarmente. Per ogni campione devono essere indicati numero e dimensioni maggiori dei frammenti.
- **CAMPIONE DA NEFROURETERECTOMIA:** l'esame macroscopico deve produrre una descrizione dettagliata del campione chirurgico e delle modalità con cui viene campionato:
  - Dimensioni del rene (lunghezza, larghezza e spessore)
  - Lunghezza e diametro/i dell'uretere
  - Presenza/assenza del bottone vescicale
  - Presenza/assenza della capsula adiposa e del surrene
  - Aspetto della/e lesione/i: solida, papillare, piatta, ulcerata
  - Dimensioni, estensione e sede della/e lesione/i
    - calice minore/area cribrosa della papilla renale
    - calice maggiore
    - pelvi
    - giunto pielo-ureterale
  - Presenza/assenza di invasione (grasso peripelvico, parenchima renale, grasso perinefrico)

- Uretere (indicare sede, aspetto, dimensioni, estensione della lesione e distanza dal margine di resezione distale o bottone vescicale).
- Numero delle lesioni (multiple o sincrone)
- Stato dei margini di resezione

## Tumori della pelvi

Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione (le lesioni sono frequentemente friabili) è preferibile effettuare prima del campionamento della neoplasia I SEGUENTI PRELIEVI:



*Dataset for tumours of the urinary collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra)  
- 2013, The Royal College of Pathologists*

## LA DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA

- Pre-operatoria
- Intra-operatoria: di controversa utilità clinica, talora richiesta per valutare il margine ureterale
- Post-operatoria: fornisce elementi indispensabili per diagnosi e prognosi
- Nel follow up

## PROCEDURE DIAGNOSTICHE

- Esame citologico di urina emessa spontaneamente
- Esame citologico di urina ottenuta con cateterismo

- Esame citologico urinario selettivo (washing) mediante ureterosopia
- Brushing e biopsia mirata mediante ureterosopia
- Resezione transureterale
- Ureterectomia con o senza linfadenectomia
- Nefroureterectomia con o senza linfadenectomia

### **CITOLOGIA URINARIA DA MITTO SPONTANEO.**

**Ha bassa sensibilità ma elevata specificità** La sensibilità dell'esame aumenta con l'aumentare del grado della lesione tuttavia la percentuale di falsi negativi è alta, soprattutto nelle lesioni di basso grado. Utile nel follow up e monitoraggio di pazienti con tumore uroteliale.

Le modalità di raccolta, invio ed allestimento dei campioni (tre) seguono le istruzioni operative presenti nel documento del Maggio 2008 (Assessorato Regionale alla Tutela della Salute e Sanità).

### **CITOLOGICO URINARIO SELETTIVO DA SONDINO URETERALE.**

Sensibilità analoga alla citologia da mitto spontaneo ma in caso di positività consente di avere una indicazione di lateralità della lesione

### **CITOLOGIA DA LAVAGGIO IN CORSO DI URETEROSCOPIA.**

Migliora la sensibilità diagnostica, se l'urologo è esperto anche di molto; può consentire valutazione di grado ma ovviamente non consente valutazione sulla invasività

La sensibilità dell'esame raggiunge l'80% ma i migliori risultati migliori sono ottenuti solo per forme di alto grado e/o in situ. La biopsia contestuale è di aiuto ma non così rilevante come si potrebbe pensare: ureteroscopio e pinza da biopsia utilizzabili sono di piccole dimensioni e il campione biotico ha spesso alterazioni da schiacciamento oltre che dimensioni raramente superiori a 1 mm

Fondamentale disporre del dato endoscopico e radiologico. L'ideale è che il patologo possa valutare l'immagine endoscopica. Possono essere utili le Raccomandazioni della Società di Citopatologia (Papanicolaou Task Force) modificate". Diagnostic Cytopathology, 30; 24-30. 2003. **(allegato 3)**

### **Utilità della citologia urinaria:**

- diagnosi di carcinoma in situ
- displasia uroteliale
- carcinoma di alto grado.
- follow up e monitoraggio di pazienti con tumore uroteliale
- valutazione dell'ematuria

## **BIOPSIA MIRATA MEDIANTE URETEROSCOPICA O URETEROPIELOSCOPIA RETROGRADA.**

E' **il gold standard della** diagnostica delle neoplasie delle alte vie escrettrici (specificità elevata) ma deve essere sufficientemente rappresentativa del campione cavitario per permettere un corretto inquadramento diagnostico e di rado la stadiazione può essere accurata.

La difficoltà ad ottenere un campione rappresentativo dipende soprattutto dalle caratteristiche anatomiche dell'apparato urinario e dalla/e localizzazione/i della/e lesione/i.

I falsi negativi sono infatti legati al campionamento insufficiente o alla presenza di coaguli che ricoprono la lesione, piuttosto che all'errore diagnostico.

Il patologo deve obbligatoriamente correlare la diagnosi con il quadro clinico endoscopico.

**IL REFERTO ISTOLOGICO RELATIVO A BIOPSIA** in presenza di materiale rappresentativo e diagnostico deve riportare

### **A. Presenza/assenza di tumore**

### **B. In presenza di tumore specificare se papillare o infiltrante**

- Tipo istologico e varianti
- Grado (OBBLIGATORIO WHO 2004 per il carcinoma uroteliale; altri schemi classificativi possono essere facoltativamente aggiunti )
- Presenza/assenza di invasione lamina propria . Se c'è invasione indicare: focale o estesa
- Stadio utilizzando il T piuttosto che il pT.
- Presenza/assenza tonaca muscolare. Indicare se indenne o infiltrata

*Nei tumori dei calici si ricordi che per la conformazione anatomica T2 non esiste perché manca la tonaca muscolare e T1 (stroma sub-epiteliale) è di fatto impossibile da riconoscere quindi tutti i tumori invasivi in tale sede sono almeno pT3*

### **C. In presenza di anomalie dell'urotelio se trattasi di**

- Iperplasia uroteliale piatta
- Iperplasia papillare
- Atipia reattiva
- Atipia di incerto significato
- Displasia
- CIS

## IMMUNOISTOCHEMICA

- Benchè la diagnosi istologica rimanga essenzialmente morfologica nel caso di anomalie dell'epitelio uroteliale, l'utilizzo di metodiche immunohistochemiche con marcatori come p53, CD44, Ki67, CK20, p16 possono essere utili nel caratterizzare al meglio le lesioni.  
*La frammentazione e gli artefatti da prelievo possono limitare il giudizio istologico, pertanto vanno sempre riportati nel referto.*
- Nei tumori in cui non si riconosce chiaramente l'origine uroteliale l'uso di indagini immunohistochemiche (p.es. CK7, CK20; p63) può essere utile al fine di una diagnosi differenziale.
- L'uso di anticorpi che si legano agli endoteli, quali CD31 o CD34, può facilitare il riconoscimento di invasione vascolare che, dopo lo stadio e il grading, è il terzo fattore prognostico importante.

Alcuni esempi:

### Recommended Panel for Evaluation of Flat Urothelial Lesions

Antibodies	Normal Urothelium	Reactive Atypia	Urothelial Hyperplasia	Urothelial Dysplasia	Urothelial Carcinoma In Situ
CK20	Patchy staining, confined to umbrella cells	Patchy staining, confined to umbrella cells	Patchy staining, confined to umbrella cells	Staining occurs in basal, intermediate, and umbrella cells	Staining occurs in basal, intermediate, and umbrella cells
CD44	Patchy staining, confined to basal cells and deep intermediate cells	Staining occurs in basal, intermediate, and umbrella cells	75% of cases demonstrate staining only in basal cells; 25% have staining in both basal and intermediate cells	Absent, or patchy staining may occur in basal cells	Absent, or patchy staining may occur in basal cells
p53	Commonly absent; if positive, usually in a few basal cells and weak intensity	Commonly absent; if positive, usually in a few basal and intermediate cells and weak intensity	Commonly absent; if positive, usually in a few basal and intermediate cells and weak intensity	May be absent, but usually see staining in some basal and intermediate cells (more than reactive or hyperplasia) and slightly stronger intensity	Stains cells in all layers, with increase in both number and intensity
Ki-67	Up to 10% of basal cells stain	Still see low percentage of cells staining, but may see in both basal and intermediate cells	Still see low percentage of cells staining, but may see in both basal and intermediate cells	See increase in number of cells staining, may see in all layers	Marked increase in number of cells staining, usually in all layers

<sup>a</sup> Please refer to Table 2 for definitions of antibody abbreviations.

**Table 8. Differential Diagnosis of High-Grade Renal Epithelial Tumors<sup>a</sup>**

Marker	UUC	CDC	RMC	CRCC	PRCC	TRCC
CK7	+	+	+	-	+/-	-/focal +
CK20	+/-	-	-	-	-/+	-
CK903	+	+/-	-	-	-	-
p63	+	-	-	-	-	-
PAX8	-/+	+	+	+	+	+
INI-1	+	+/-	-	+	+	+
OCT4	-	-	+/-	-	-	-
GATA3	+	-	-	-	-	-
TFE3	-	-	-	-	-	+

Abbreviations: CDC, collecting duct carcinoma; CRCC, clear cell renal cell carcinoma; PRCC, papillary renal cell carcinoma; RMC, renal medullary carcinoma; TRCC, Xp11 translocation renal cell carcinoma; UUC, upper urinary tract urothelial carcinoma.

<sup>a</sup> Please refer to Tables 1 and 2 for definitions of symbols and antibody abbreviations.

1648 Arch Pathol Lab Med—Vol 138, December 2014



## Allegato 2

### REFERTAZIONE DEL CAMPIONE CHIRURGICO

**SCHEDA DI REFERTAZIONE sec DETERMINAZIONE n° 184 del 30/10/2014**

#### **REGIONE PIEMONTE.**

*(la scheda è stata realizzata , con le opportune modifiche, sullo schema di quella proposta per il carcinoma uroteliale della vescica sec. Determinazione n°184 del 30/10/2014- REGIONE PIEMONTE)*

#### **CARCINOMA DELLE ALTE VIE URINARIE**

- SEDE:
- TIPO ISTOLOGICO /VARIANTI *(indicare quando possibile le percentuali delle componenti):*
- -----
- GRADO ISTOLOGICO:( sec. WHO 2004)                      Basso grado                      Alto grado
- INVASIONE LINFO-VASCOLARE:
- STADIO sec. TNM 2009 VII ed. pT    pN    pM

#### **ASPETTI PATOLOGICI ADDIZIONALI:**

- Presenza di nodi satelliti             Sì                       No
- Necrosi:                                       Sì                       No

#### **MARGINI DI RESEZIONE:**

- MARGINE DELLA VENA RENALE:
- MARGINE DELL'ARTERIA RENALE :
- MARGINE URETERALE:
- MARGINE PROFONDO SUI TESSUTI MOLLI :

#### **PARENCHIMA RENALE NON INTERESSATO DALLA NEOPLASIA:**

-----  
-----

#### **Conclusione diagnostica**

-----

NAP: G-A003000B G-E4000000 M-094000D M-8120300F Y-71000000

Data,

Firma e Timbro



## BIBLIOGRAFIA

- 1) WHO 2004 Tumours of The Urinary System and Male Genital Organs
- 2) Linee guida EAU 2015
- 3) TNM UICC 2009 VII Ed . Classification of malignant tumors
- 4) Neoplasm of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the elvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Adv Anat Pathol.* 2008 ay: 15(3):127-39. Review. Gupta R, Paner GP, Amin MB.
- 5) Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *HumPathol.* 2012 Dec;43(12):2097-108. Cheng Ll, MacLennan GT, Lopez-Beltran A.
- 6) Utility and diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Mar;137(3):400-7. Vashistha VI, Shabsigh A, Zynger DL.
- 7) The application of immunohistochemical biomarkers in urologic surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Dec;138(12). Wilkerson ML1, Lin F, Liu H, Cheng L.
- 8) The merits of cytology in the workup for upper tract urothelial carcinoma - a contemporary review of a perplexing issue. *IntBrazJUrol.* 2014 Jul-Aug;40(4):493-8. Sverrisson EF1, Kim T, Espiritu PN, Sexton WJ, Pow-Sang Jml, Dhillon J, Spiess PE.
- 9) A review of reporting systems and terminology for urine cytology. *CancerCytopathol.* 2013 Jan;121(1):9-14 Owens Cl, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL.
- 10) Does subdivision of the "atypical" urine cytology increase predictive accuracy forurothelial carcinoma? *DiagnCytopathol.* 2014 Dec;42(12):1034-44. Bostwick Dgl, Hossain D.
- 11) Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories 'atypical urothelial cells of undetermined significance' (AUC-US) and 'cannot xclude high grade' (AUC-H) *Cytopathology.* 2014 Feb;25(1):27-38. doi: 10.1111/cyt.12050. Epub 2013 Mar 5. PiatonEl, Decaussin-Petrucci M, Mege- Lechevallier F, Advenier AS, Devonec M, Ruffion Al.
- 12) pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract *Modern Pathology* (2006) 19, 272–279. doi:10.1038/modpathol.3800529 Cord Langner, Georg Hutterer , Thomas Chromecki , Ingrid Winkelmayr, Peter Rehak and Richard Zigeune2.
- 13) Dataset for tumours of the urinary collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra) -2013, *The Royal College of Pathologists*
- 14) Dissection guide and dataset-Best Practice No 180 Nephrectomy for renal tumour; *J. Clin. Pathol.* 2005;58;7-14. S Fleming and D F R Griffiths
- 15) Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Urothology and the

Uropathology Working Group. *Virchows Arch* (2004) 445:103–110 REVIEW ARTICLE . Antonio Lopez-Beltran · Pier Francesco Bassi · Michele Pavone-Macaluso · Rodolfo Montironi

- 16) CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ureter and Renal Pelvis. Protocol applies to invasive and in-situ carcinomas and/or associated epithelial lesions of the ureter and renal pelvis. October 2013 Based on AJCC/UICC TNM 7 edition.
- 17) Regione Piemonte - 2008 INDICAZIONI OPERATIVE SULLA METODOLOGIA DI RACCOLTA E PREPARAZIONE DEGLI ESAMI DI CITOLOGIA URINARIA E PROCEDURE DI CONTROLLI DI QUALITA' Analisi delle criticità e proposte Torino - pag. 25 Raccomandazioni per la Refertazione della citologia Urinaria Secondo le Linee Guida della Società di Citopatologia (Papanicolaou Task Force) modificate. *Diagnostic Cytopathology*, 30; 24-30. 2003

*Dott.ssa Donatella Pacchioni- Medico patologo – ASO S. Giovanni Battista – Torino*

*Prof.ssa Anna Sapino - Medico Patologo – Università degli Studi - Torino*

### **3-PROGNOSI**

#### **Fattori prognostici pre-operatori:**

- l'*età* è associata ad una riduzione della sopravvivenza cancro-specifica. Molte persone anziane possono però essere curate con la nefroureterectomia, per cui l'*età* avanzata da sola non può essere considerata una controindicazione all'intervento radicale,
- il *fumo attivo* al momento della diagnosi aumenta il rischio di peggiorare la prognosi,
- il *diametro della neoplasia* (> 3 cm) e il Grado della neoplasia (valutato su biopsia o citologia selettiva),
- la *presenza di idronefrosi* rappresentano fondamentali fattori prognostici pre-intervento,
- la *sede* iniziale della neoplasia (ureterale > pelvi e calici) e la multifocalità rappresentano fattori prognostici sfavorevoli,
- la presenza di un'*anamnesi pregressa o sincrona di carcinoma vescicale* rappresenta un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza libera da malattia,
- un *ritardo tra la diagnosi e il trattamento radicale* può aumentare il rischio di progressione di malattia. Il timing migliore resta controverso ed è stimato tra 30 giorni e 3 mesi,

#### **Fattori prognostici post-operatori**

- I principali fattori prognostici post intervento sono rappresentati dal *Grado* e dallo *stadio patologico* (sopravvivenza a 5 anni >90% per pTa-pT1; <50% per pT2/pT3 e <10% per pT4),

- la presenza di *metastasi linfonodali* rappresenta un importante fattore prognostico (sopravvivenza complessiva a 5 anni per Nx, N0 e N+ di circa 66,1, 66 e 29.8% rispettivamente). L'esecuzione di una linfadenectomia regionale durante la nefroureterectomia consente una più corretta stadiazione della neoplasia,
- *l'invasione linfovaskolare* è presente in circa il 20% dei tumori dell'alta via escrettrice e rappresenta un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza e di rischio di recidiva locale → deve essere riportato nei referti istologici,
- la presenza di *margini chirurgici* positivi dopo nefroureterectomia è un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di metastasi → l'anatomo-patologo deve valutare i margini a livello del moncone ureterale, del tassello vescicale, se asportato, e del tessuto perilesionale se il pT>2,
- fattori prognostici anatomo-patologici: la *presenza di necrosi estesa* (> 10%), la *crescita di tipo infiltrativo* della neoplasia e la presenza di *Cis* rappresentano importanti fattori prognostici e vanno sempre riportati nel referto anatomopatologico.

### **Marcatori molecolari**

Molti studi hanno valutato il possibile ruolo prognostico di marcatori molecolari (cellule di adesione, fattori di crescita, fattori angiogenetici, etc). La relativa rarità dei tumori dell'alta via escrettrice è probabilmente la principale causa della natura retrospettiva e delle piccole casistiche di questi studi che non hanno permesso a nessuno di questi potenziali marcatori di essere introdotti nella pratica clinica quotidiana.

### **GRUPPI DI RISCHIO:**

#### **Basso rischio:**

- tumore mono focale
- diametro < 1 cm
- basso Grado (sia su citologia che su tessuto bioptico)
- non aspetto invasivo alla TC

#### **Alto rischio:**

- presenza di idronefrosi
- tumore multifocale
- diametro > 1 cm
- alto Grado (sia su citologia che su tessuto bioptico)
- precedente cistectomia radicale per ca uroteliale della vescica

## **BIBLIOGRAFIA**

- EAU guidelines 2015
- A Kapoor *et al* Canadian guidelines for postoperative surveillance of upper urinary tract urothelial carcinoma
- Remzi M *et al* : Upper urinary tract carcinoma: what have we learned in the last 4 years? *Ther Adv Urol*, 2011 3(2): 69-80
- Lughezzanti G, *et al*: Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current Literature *Eur Urol* 2012 62: 100-114

## **4- DIAGNOSI**

### **SINTOMI**

L'ematuria è il sintomo più frequente, la macroematuria è più frequente della microematuria.

Nel lavoro di TJ Edwads *et al.* su 4020 pazienti affetti da macro e microematuria a 5 anni lo 0.3 % dei pazienti aveva sviluppato un tumore dell'alta via escrettrice. Di questi 76.9% aveva presentato macroematuria e il 23.1 % microematuria.

La prevalenza delle patologie maligne uroteliali (vescica e alta via escrettrice) a 5 anni era del 18.9% dei pazienti con macroematuria e del 4.8% dei pazienti con microematuria, ad ulteriore conferma che la microematuria presenta scarsa utilità nello screening delle neoplasie uroteliali mentre la macroematuria è un segno da indagare sempre.

Altri sintomi possono essere, anche se con minor frequenza rispetto all'ematuria, anemia (43%), dolore al fianco (20 – 40%), perdita di peso (27 %), infezione delle vie urinarie (17%), febbre (17%), massa palpabile (10-20%).

### **IMAGING**

#### **ECOGRAFIA ADDOME COMPLETO**

L'ecografia addominale è la metodica di prima istanza nel paziente con macroematuria ma nei confronti del tumore uroteliale ha una bassa sensibilità compresa fra il 77 % e il 63 % e non consente una corretta valutazione degli ureteri.

#### **URO-TC**

L'URO-TC (o CTU – Computed Tomography Urography) ha ormai sostituito completamente l'Urografia. L'URO –TC ha una accuratezza diagnostica molto elevata presentando nei confronti del

tumore della alta via escrettrice una sensibilità pari a  $0.67 - 1$  e una specificità pari a  $0.93 - 0.99$ . Le lesioni piatte non sono rilevabili a meno che non causino un effetto massa o un ispessimento ureterale.

L'impiego di TC multidetettore, utilizzate per l'URO-TC, hanno reso possibile uno studio multifasico dell'apparato urinario, permettendo di valutare con un solo esame il parenchima renale, le strutture vascolari, la via escrettrice e gli organi circostanti.

La presenza di idronefrosi è segno di malattia avanzata con scarsa prognosi oncologica mentre la presenza di linfonodi ingranditi è predittiva di metastasi linfonodali.

### RISONANZA MAGNETICA

La RM è indicata nei pazienti che non possono essere sottoposti a URO-TC o perché il contrasto iodato è controindicato o perché le radiazioni sono controindicate.

La sensibilità della RM con contrasto per tumori minori di 2 cm è del 75 %.

L'utilizzo della RM con contrasto (Gadolinio) deve essere limitato nei pazienti con insufficienza renale (in particolare se presente clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) per il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

L'URO-TC è da preferire alla RM per la diagnosi dei tumori dell'alta via escrettrice.

### **CISTOSCOPIA e CITOLOGIA URINARIA**

In caso di diagnosi o sospetto di neoplasia della alta via escrettrice è indispensabile eseguire una cistoscopia per escludere la presenza di un concomitante tumore della vescica.

La citologia urinaria positiva è altamente suggestiva di carcinoma dell'alta via urinaria quando la cistoscopia è normale, a meno che non vi sia un carcinoma in situ vescicale o a livello dell'uretra prostatica. La citologia urinaria è meno sensibile nei confronti del carcinoma della alta via escrettrice rispetto al carcinoma della vescica. Per migliorare la sensibilità e la specificità è necessario eseguire un prelievo citologico urinario selettivo.

L'utilità della pielografia nella diagnosi è attualmente controversa.

### **URETEROSCOPIA DIAGNOSTICA**

L'ureteroscopia diagnostica con strumento flessibile o rigido è utilizzata per visualizzare la neoplasia e biopsiarla a livello ureterale, pelvico e caliceale (in quest'ultimo caso solo con strumento flessibile).

L'esame istologico sul prelievo bioptico, eseguito in corso di ureteroscopia, può determinare il grado della neoplasia nel 90% dei casi con un basso tasso di falsi negativi relativamente alla natura della lesione.

In corso di uretroscopia è possibile eseguire prelievo citologico selettivo.

L'uretroscopia è particolarmente utile nei casi di diagnosi incerta o quando viene preso in considerazione un trattamento conservativo (di necessità o di elezione).

Combinando il grado istologico della neoplasia rilevato mediante uretroscopia biottica, le immagini radiologiche e la citologia urinaria è possibile decidere per un trattamento endoscopico, chirurgico conservativo o chirurgico radicale.

L'approccio endoscopico ha un duplice scopo, unire il momento diagnostico a quello terapeutico, colmando i limiti delle immagini radiologiche e dell'esame citologico.

## **RACCOMANDAZIONI**

## **GR**

La citologia urinaria deve sempre essere eseguita nella diagnostica.

A

Una cistoscopia deve sempre essere eseguita per escludere la concomitante presenza di un carcinoma vescicale.

A

L'URO-TC deve sempre essere eseguita.

A

L'uretroscopia con biopsia può essere eseguita, ma è indispensabile eseguirla quando informazioni aggiuntive orientano la decisione terapeutica.

C

## **BIBLIOGRAFIA :**

- Linee guida EAU 2015
- Linee Guida AURO 2009
- Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath I. 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- GESTIONE CHIRURGICA**

### **Valutazione del rischio**

La valutazione dei fattori di rischio (ad esempio rene controlaterale non funzionale) prima del trattamento è essenziale per identificare quei pazienti (e tumori) che sono più adatti al trattamento conservativo piuttosto che alla chirurgia radicale. Sulla base degli esami clinici disponibili, i pazienti con un normale rene controlaterale possono essere classificati al momento della diagnosi come aventi 'UTUC a basso rischio' o 'UTUC ad alto rischio' sulla base delle condizioni cliniche generali del paziente e delle caratteristiche della neoplasia (UTUC : upper tract urothelial carcinoma).

### **UTUC: upper urinary tract**

<b>UTUC ad alto rischio</b>	<b>Descrizione</b>
Fattori clinici	Idronefrosi
	Biopsia delle URS ad alto grado
	Citologia ad alto grado
	Dimensione del tumore >1cm
	Malattia multifocale
	Trattamento endoscopico fallito per un UTUC a basso grado
Fattori legati al paziente	Precedente UC della vescica e/o cistectomia
	Fumo
<b>UTUC a basso rischio</b>	
Fattori clinici	
	Biopsia ureteroscopica a basso grado
	Citologia a basso grado
	Tumore di dimensione < 1cm
	Nessuna caratteristica invasive su immagini in sezione trasversale
	Malattia unifocale
	Primo follow-up possibile e accettabile per il paziente

### **UTUC a basso rischio**

#### ***Chirurgia Conservativa***

La gestione conservativa del UTUC è da considerare trattamento di prima scelta in pazienti con insufficienza renale o con mono rene e nei casi a basso rischio (v. tabella precedente). La chirurgia

conservativa per gli UTUC a basso rischio consente la conservazione dell'unità renale, risparmiando al paziente la morbilità associata alla chirurgia radicale. La scelta della tecnica dipende dai vincoli tecnici, dalla posizione anatomica del tumore, e dall'esperienza del chirurgo.

### **Ureteroscopia**

L'ablazione endoscopica può essere considerata in casi altamente selezionati e nelle seguenti situazioni:

- Disponibilità di ureteroscopia rigido e flessibile, un generatore laser, delle pinze per biopsie ;
- Informazione del paziente e suo consenso a un rigoroso programma di follow-up;
- Possibilità di ottenere una resezione completa del tumore.

Non è mai da trascurare il rischio di sottostadiazione e undergrading della malattia con la sola gestione endoscopica

### **La resezione segmentale**

La resezione segmentale ureterale con ampi margini fornisce adeguati campioni patologici per la definitiva stadiazione e l'analisi del grado pur preservando il rene omolaterale.

- Ureteroureterostomia è indicato per i tumori non invasivi, a basso grado dell'uretere prossimale o uretere medio che non può essere completamente rimosso per via endoscopica (cioè per le dimensioni o il numero) e per i tumori ad alto grado invasivi, quando l'obiettivo della chirurgia renale conservativa è la conservazione della funzione renale.
- Una ureterectomia distale e una neocistostomia è indicata per i tumori non invasivi di basso grado dell'uretere distale che non possono essere completamente rimossi con mezzi endoscopici;
- Va ricordato che in entrambi i casi (uretero-ureterostomia e ureterectomia distale completa e neocistostomia) è necessario assicurarsi che non ci sia invasione dello spazio peri-ureterale nei pressi del tratto interessato al tumore. Inoltre il fatto che la resezione del tratto iliaco e lombare dell'uretere hanno un tasso di recidiva più alta rispetto a quello del tratto pelvico distale, richiede un follow up più stretto nonché un più accurato esame dei margini di sezione;

### **Accesso percutaneo**

La gestione percutanea può essere considerata per i tumori a basso grado o negli UTUC non invasivi delle cavità renali. Questa opzione di trattamento può essere accettata per i pazienti con tumori a basso grado nel sistema caliceale più basso che sono inaccessibili o difficili da gestire con l'ureteroscopia. Un rischio teorico di contaminazione esiste nel tratto della puntura e in perforazioni che possono verificarsi durante la procedura. Tuttavia, questo approccio viene utilizzato meno grazie alla disponibilità di materiali avanzati e delle innovative deviazioni distali di punta delle recente ureteroscopie.



## Linee guida per la gestione della conservativa degli UTUC a basso rischio

<b>Indicazioni per le gestione conservativa deli UTUC a basso rischio</b>
Tumore unifocale
Tumore di dimensioni < 1 cm
Tumore di basso grado (citologia e biopsia)
Nessuna evidenza alla TAC di una lesione infiltrante
Attento follow-up
<b>Tecniche usate per la gestione conservativa degli UTUC a basso rischio</b>
Il laser deve essere usato in caso di un trattamento endoscopico
Un ureteroscopio flessibile è preferibile rispetto ad uno rigido
Un approccio percutaneo rimane un'opzione per i piccoli tumori caliciali di basso grado caso di inadeguatezza di un trattamento ureteroscopico
L'Ureteroureterostomia è indicata per i tumori non invasivi a basso grado dell'uretere prossimale o dell'uretere medio che non possono essere rimossi completamente mediante trattamento endoscopico
Una completa ureterectomia distale e una neocistostomia sono indicati per i tumori non invasivi a basso grado

### UTUC ad alto rischio

#### **CHIRURGIA CONSERVATIVA**

La gestione conservativa degli UTUC ad alto rischio può essere considerata solo in casi obbligatori (insufficienza renale o mono rene funzionale). L'ureteroureterostomia è indicato per tumori ad alto grado o invasivi quando la chirurgia renale conservativa ha l'obiettivo di conservare la funzione renale .

#### **Nefroureterectomia radicale ( RNU)**

La nefroureterectomia radicale è il trattamento gold standard per i tumori ad alto rischio. Diventa ininfluenza la posizione della neoplasia lungo la via escrettrice. La procedura RNU deve rispettare i principi oncologici, prevenendo contaminazioni e proteggendo la mucosa vescicale dall'impianto di cellule neoplastiche. A tale scopo sono raccomandate la resezione endoscopica del meato ureterale all'inizio dell'intervento e l'accurata asportazione del tratto intramurale dell'uretere. Un ritardo tra la diagnosi e la rimozione del tumore può aumentare il rischio di progressione della malattia. Tuttavia il termine di cut -off per la rimozione completa è controverso e varia tra 45 giorni e 3 mesi.

## **La dissezione linfonodale associata ad RNU**

La dissezione linfonodale (LND) associata ad RNU è di interesse terapeutico e permette una stadiazione ottimale della malattia. Tuttavia i siti anatomici della LND non sono stati ancora definiti in maniera chiara. Il template linfonodale, può avere un impatto maggiore sulla sopravvivenza del paziente rispetto al numero di linfonodi rimossi. La dissezione linfonodale sembra essere inutile in caso di UTUC pTa e pT1 perché il coinvolgimento dei linfonodi è - stato riportato solo nel 2,2 % contro il 16 % nei pT2 – 4. In aggiunta, è stato descritto un incremento nella probabilità di linfonodi positivi proporzionale alla classificazione pT. Tuttavia, questi dati sono retrospettivi ed è molto probabile che il vero tasso di malattia con linfonodi positivi sia sottostimato. Non è ancora possibile standardizzare né l'indicazione né l'estensione della LND. Peraltro in base alle caratteristiche distrettuali del drenaggio linfatico potrebbe essere considerata una linfadenectomia pelvica nei tumori dell'uretere distale (considerando i vasi otturatori come limite) ed una linfadenectomia retroperitoneale nei tumori della parte prossimale, considerando come margini la vena cava a destra e l'aorta a sinistra).

## **RNU laparoscopica**

La RNU laparoscopica non ha ancora la prova finale della sua sicurezza. Ci sono i primi rapporti di una disseminazione metastatica retro peritoneale e lungo il percorso del trocar in seguito a manipolazioni di grossi tumori legata al pneumoperitoneo.

Alcune precauzioni possono essere prese quando si crea il pneumoperitoneo:

- Deve essere evitata un' immissione nel tratto urinario;
- Deve essere evitato un contatto diretto degli strumenti Tumori;
- L' RNU laparoscopica deve avvenire in un sistema chiuso. Deve essere evitata la morcellazione del tumore ed un endobag è necessario per estrarre il tumore;
- Il rene e l'uretere devono essere rimossi in blocco.

Dati recenti mostrano una tendenza verso risultati oncologici equivalenti sia dopo la RNU laparoscopica che la open .

**Tabella 5: raccomandazioni per la gestione radicale degli UTUC ad alto rischi: (nephroureterectomia radicale RNU)**

<b>Indicazioni per RNU negli UTUC</b>
Sospetto di infiltrazione in imaging
Tumore ad alto grado (citologia urinaria)
Multifocalità (con due reni funzionanti)
Non invasivo ma di grandi dimensioni (> 1 cm)
<b>Tecniche per RNU negli UTUC</b>
L' open e la laparoscopia sono equivalenti in termini di efficacia nei tumori T1- T2/N0
La rimozione del tratto intramurale dell'uretere è necessario
Quest'ultima può essere eseguita con varie tecniche eccetto lo stripping
La linfadenectomia è raccomandata in caso di UTUC invasivo
Instillazione post chirurgica (chemioterapia) è raccomandata dopo RNU per evitare una recidiva in vescica.

### **Malattia avanzata**

#### **Nephroureterectomia radicale**

Non ci sono vantaggi della RNU per la malattia metastatica (M +), anche se può essere considerata come una soluzione palliativa .

#### **BIBLIOGRAFIA :**

- Linee guida EAU 2015
- Linee Guida AURO 2009

## **6-TRATTAMENTO SISTEMICO DELLE NEOPLASIE DELLE ALTE**

### **VIE ESCRETORICHE**

Il ruolo della **chemioterapia adiuvante** nelle neoplasie delle alte vie escretoriche rimane difficilmente definibile, poiché la bassa incidenza della patologia e il frequente declino della funzione renale conseguente alla terapia chirurgica impediscono un'adeguata stima dell'efficacia del trattamento sistemico complementare alla chirurgia. Tuttavia, per analogia con i tumori della vescica, la chemioterapia adiuvante può essere considerata anche per le neoplasie delle alte vie escretoriche qualora classificate in stadio pT2-pT4 e/o N+ (1,2).

Relativamente alla **chemioterapia neoadiuvante**, gli unici dati disponibili derivano da un'estrapolazione di casistiche riguardanti più in generale le neoplasie vescicali (3,4). Un recente studio di revisione sistematica e metanalisi sulle terapie adiuvante e neoadiuvante nei carcinomi uroteliali delle alte vie escrettrici documenta un beneficio, in termini di sopravvivenza sia globale sia libera da malattia, della terapia adiuvante con cisplatino (5).

Nella **fase metastatica**, in base alle linee guida internazionali (1,2,6) i regimi di trattamento sistemico utilizzabili per le neoplasie delle alte vie escrettrici sono sovrapponibili a quelli previsti per le neoplasie vescicali. Tuttavia mancano ancora dati consistenti, derivanti cioè da studi clinici randomizzati prospettici, per garantire puntuali raccomandazioni per la pratica clinica quotidiana. Gli schemi di combinazione con documentata attività nella fase metastatica sono l'MVAC (Metotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino) (7), il CMV (Cisplatino, Metotrexate, Vinblastina) (8) e Cisplatino + Gemcitabina (2). Altri agenti chemioterapici, valutati esclusivamente nell'ambito di studi di fase I e II, comprendono Paclitaxel, Ifosfamide, Gallio nitrato, Gemcitabina e Pemetrexed (9-13).

#### **Schemi di chemioterapia neoadiuvante o adiuvante consigliati (1,2):**

- La chemioterapia neoadiuvante è da preferire alla chemioterapia adiuvante (livello di evidenza maggiore) soprattutto per alto stadio/grado tumorale (2).
  - La chemioterapia neoadiuvante/adiuvante con Cisplatino, Gemcitabina è una ragionevole alternativa allo schema DD-MVAC (2).
  - I pazienti non candidabili a terapia con Cisplatino non dovrebbero essere sottoposti a chemioterapia neoadiuvante/adiuvante.
  - Nei pazienti con funzione renale compromessa, la chemioterapia neoadiuvante/adiuvante con Carboplatino non dovrebbe essere considerata. Per pazienti con compromissione renale minima, considerare lo schema con Cisplatino 35 mg/mq G1-2 o G1-8 (migliore tollerabilità ma efficacia non comprovata) o l'arruolamento in studi clinici (2).
- DD-MVAC (dose-dense Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino) + GCSF (3-4 cicli).
  - Gemcitabina, Cisplatino (ogni 21 oppure ogni 28 giorni, per 4 cicli).
  - CMV (Cisplatino, Methotrexate, Vinblastina) (3 cicli).

#### **Schemi di chemioterapia nel setting metastatico (1,2):**

- La presenza sia di metastasi viscerali sia di ECOG PS  $\geq 2$  condiziona pesantemente uno scarso beneficio derivante dalla chemioterapia. I pazienti senza questi fattori prognostici negativi beneficiano maggiormente della chemioterapia (2)

- Nella maggior parte dei pazienti, l'aggiunta di Taxolo a Gemcitabina e Cisplatino aumenta la tossicità senza proporzionato aumento di efficacia (2)
- Nei pazienti con funzionalità renale compromessa e non candidabili a Cisplatino, si possono considerare Carboplatino o Taxani, in monoterapia o in associazione. Raccomandata la partecipazione a studi clinici (2)

### **I linea**

- Gemcitabina, Cisplatino
- DD-MVAC (dose-dense Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino) + GCSF
- Carboplatino e/o Taxani, in monoterapia o in associazione
- Best Supportive Care

### **II linea**

- Vinflunina
- Taxani o Gemcitabina in monoterapia
- Trial clinici randomizzati
- Best Supportive Care

### **Bibliografia**

- 1) EAU Guidelines 2015 on Urothelial Carcinomas of the upper urinary tract. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
- 2) NCCN Guidelines 2015 on Bladder Cancer v2.2015. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 3) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-66.
- 4) Winkquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004;171:561-9.
- 3) Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2014;66:529-41.
- 6) PDQ (Physician Data Query) NCI (National Cancer Institute), 2015.
- 7) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989;64:2448-58.

- 8) Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:1463-70.
- 9) Roth BJ. Preliminary experience with paclitaxel in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 1995;22(3 Suppl 6):1-5.
- 10) Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:589-93.
- 11) Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, et al. Phase II trial of vinblastine, ifosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;2:2271-6.
- 12) Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994;5:182-4.
- 13) Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24: 3451-7.

## **7- IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO NELLE NEOPLASIE DELLE ALTE VIE URINARIE**

### **INTRODUZIONE**

Vi sono dati discordanti sul trattamento radioterapico dei tumori delle alte vie urinarie. Più studi hanno stabilito l'inefficacia della radioterapia in termini di sopravvivenza globale e di recidiva locale. <sup>[1,2,3,4]</sup>

Va detto che i primi studi includono un numero esiguo di pazienti e sono datati (es. 26 pazienti nel lavoro di Maulard- Durdux pubblicato su *J Urol* nel 1996). Le tecniche utilizzate erano decisamente obsolete per gli standard odierni. Più recentemente, in uno studio del 2007, è stato riscontrato un miglioramento significativo della sopravvivenza a 3 anni per i pazienti trattati in modalità adiuvante con tecnica IMRT vs pazienti non radiotrattati, (45 % contro 12 %,  $p = 0,02$ ) <sup>[5]</sup>. Va notato che negli studi ove viene utilizzata la radioterapia conformazionale, meglio ancora se supportata dalla IMRT, la dose erogata è notevolmente superiore rispetto agli studi più datati.

Ancor più significativi i risultati di radiochemioterapia post operatoria, ove si è visto un miglioramento della sopravvivenza globale (67 % vs 27 %,  $p = 0,01$ ) e cancro specifica (76 % vs 41 %,  $p = 0,06$ ) a 5 anni, nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia in modalità neoadiuvante.

Il trattamento radioterapico è consigliato negli stadi pT3 pT4, nelle neoplasie con interessamento linfonodale e nelle resezioni con margini positivi. <sup>[4]</sup>

## **DOSI**

Non è agevole estrapolare dalla letteratura la dose erogata. I primi studi riportavano dosi intorno ai 45 Gy erogati sul letto tumorale e sulle stazioni linfonodali.

Studi più recenti dimostrano che una dose superiore a 50 Gy determina un aumento della sopravvivenza globale in modo significativo a 3 anni (38% di sopravvivenza se la dose supera i 50 Gy, 18% di sopravvivenza se inferiore a 50 Gy).

Le indicazioni più recenti riferiscono dosi di 50 Gy con frazionamento tradizionale e con incremento a 54-60 Gy qualora vi fossero margini positivi. Il tasso di ricaduta sul letto operatorio è significativamente più basso, (0 % vs 6,9 %,  $p = 0,044$ ) nei pazienti trattati in neoadiuvante. Lo stesso vale per il tasso di controllo locoregionale (24,6 % vs 9,5 %,  $p = 0,0255$ ). [6]

## **VOLUMI DI IRRADIAZIONE**

Non esistono in letteratura atlanti anatomici che riportino i volumi di irradiazione. Perez suggerisce di includere nel volume bersaglio il tragitto uroteliale comprendendo i linfonodi interaortocavali, i lomboaortici ed eventualmente gli iliaci comuni e gli iliaci interni. Chen include anche la vescica, [6], poiché circa metà delle recidive si presentano a tale livello.

In linea di massima appare corretto includere il letto tumorale, il tragitto dell'uretere, i linfonodi lomboaortici, iliaci interni comuni ed interni tenendo conto delle clips chirurgiche.



## **TECNICHE DI IRRADIAZIONE**

Trattandosi di un volume incluso nella cavità addominale i migliori risultati si ottengono utilizzando la IMRT che permette di ridurre la dose agli organi a rischio e nel contempo di erogare una dose maggiore.

## **ORGANI A RISCHIO**

Gli OAR sono rappresentati dalla parete vescicale, intestinale, midollo osseo, rene controlaterale, scheletro e midollo ematopoietico. [7,8]

## **BIBLIOGRAFIA**

-  Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594–601.
-  Ozsahin M, Zouhair A, Villà S, Storme G, Chauvet B, Taussky D, et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer* 1999;35:738–43.

- 📄📄 Birtle AJ, Lewis R, Johnson M, Hall E, POUT Trial Management Group (TMG). Time to define an international standard of postoperative care for resected upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) - opening of the peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (POUT) Trial. *BJU Int* 2012;110:919–21.
- 📄📄 Zhang Q, Fu S, Liu T, Peng L, Huang G, Lu JJ. Adjuvant intraoperative electronradiotherapy and external beam radiotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the ureter. *Urol Oncol* 2009;27:14–20.
- 📄📄 Türkeri LN. Neo/Adjuvant Therapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *EurUrol Suppl* 2007;6:549–54.
- 🕒📄 Fan K-H, Chen Y-C, Leung W-M, Chuang C-K, Pang S-T, Hong J-H. Adjuvant and salvage radiotherapy for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract: experience in a single institution. *Chang Gung Med J* 2012;35:247–54.
- 📄📄 Martin É, Pointreau Y, Roche-Forestier S, Barillot I. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : intestin grêle. *Cancer Radiother* 2010;14:350–3.
- 🕒📄 Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, Haslam JJ, Mehta N. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66.