



# **CARCINOMA UROTELIALE DELL' ALTO APPARATO URINARIO : RACCOMANDAZIONI PER DIAGNOSI, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP AGGIORNAMENTO 2018**

## **Comitato estensore:**

Daniela Antonini, Carlo Giuliano Baima, Enrico Bollito, Bruno Castagneto, Flavio Fraire, Giuseppe Girelli, Alessandra Mosca, Massimo Pasquale, Luca Ruggiero

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

## **Partecipanti:**

Claudia Airaldi, Simona Allis, Scipio Annoscia, Daniela Antonini, Carlo Giuliano Baima, Franco Bardari, Enrico Bollito, Cristina Bozzola, Domenico Cante, Bruno Castagneto, Germano Chiapello, Pietro Coppola, Orietta Dal Canton, Emanuele Castelli, Stefano De Luca, Andrea Di Stasio, Diego Dongiovanni, Elena Fea, Flavio Fraire, Elisabetta Garibaldi, Alessandro Giacobbe, Giuseppe Girelli, Pamela Francesca Guglielmini, Massimiliano Icardi, Nicola Maffei, Domenico Manachino, Gaetano Marino, Stefania Miraglia, Maurizio Moroni, Alessandra Mosca, Fernando Munoz, Cinzia Ortega, Erica Palesandro, Massimo Pasquale, Valeria Pirro, Antonio Rosa, Luca Ruggiero, Maria Grazia Ruo Redda, Marianna Paola Sirgiovanni, Francesco Sommatino, Salvatore Stancati, Roberto Tarabuzzi, Marcello Tucci, Francesco Varvello, Francesca Vignani, Roberto Vormola



1. **EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO : Antonini D. Bollito E.**
2. **CARATTERIZZAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA : Antonini D., Bollito E.**
  - ✓ ISTOTIPI
  - ✓ GRADING
  - ✓ TNM
  - ✓ VALUTAZIONE DEL CAMPIONE DA PARTE DELL' ANATOMO PATOLOGO,
    - istologico (aspetto macroscopico di biopsia e pezzo operatorio)
    - citologico
    - Indagini immunohistochimiche
  - ✓ RICHIESTE ALL' UROLOGO NELL' INVIO DEL CAMPIONE
    - modalità di richiesta ( vedi scheda di richiesta allegata)
    - trattamento del campione per l'invio ( come inviare il campione )
3. **DIAGNOSI : Antonini D., Pasquale M.**
  - ✓ SINTOMI
  - ✓ IMAGING ( ECOGRAFIA -MDTC – RMN)
  - ✓ CISTOSCOPIA E CITOLOGIA URINARIA
  - ✓ URETEROSCOPIA DIAGNOSTICA
4. **PROGNOSI : Guercio S.**
  - ✓ FATTORI PREOPERATORI
  - ✓ FATTORI POSTOPERATORI
  - ✓ MARKERS MOLECOLARI
  - ✓ STRUMENTI DI PREVISIONE ( TIPO NOMOGRAMMI)
  - ✓ STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ( Basso/ Alto rischio, tipo tabella presente nelle Linee Guida EAU 2015)
5. **GESTIONE CHIRURGICA: Montefiore F.**
  - ✓ MALATTIA LOCALIZZATA
  - ✓ CHIRURGIA CON RISPARMIO DEL RENE (di elezione, di necessità , uretroscopia flessibile /laser, trattamento percutaneo, resezione segmentale uretere, neocostostomia, agenti topici in adiuvante...)
  - ✓ NEFROURETERECTOMIA RADICALE ( open, laparoscopica, linfadenectomia)
  - ✓ MALATTIA AVANZATA
6. **CHEMIOTERAPIA : Castagneto B., Mosca A.**
7. **RADIOTERAPIA: Girelli G.**
8. **FOLLOW-UP : Pasquale M., Girelli G.**

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

## EPIDEMIOLOGIA

Benchè i tumori uroteliali siano al quarto posto dopo prostata, mammella, polmone e neoplasie colo-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 cancri 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.

## CARATTERIZZAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA

Nel 2016 è stata pubblicata la nuova classificazione dei tumori uroteliali ( vescica e alte e basse vie urinarie) in cui sono state introdotte nuove entità e “rinominati” alcuni istotipi

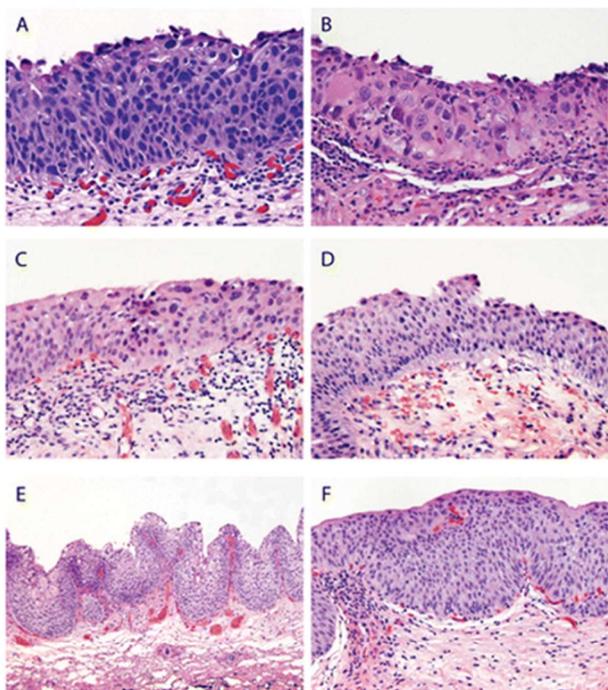
<b>WHO 2016</b>	
<b>NEOPLASIE UROTELIALI NON INVASIVE</b>	<b>NEOPLASIE UROTELIALI INVASIVE</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Papilloma</li> <li>2. Papilloma a crescita invertita</li> <li>3. Neoplasia <u>uroteliale</u> papillare a basso potenziale di malignità</li> <li>4. Carcinoma <u>uroteliale</u> papillare di basso grado</li> <li>5. Carcinoma <u>uroteliale</u> papillare di alto grado</li> <li>6. Proliferazione <u>uroteliale</u> a incerto potenziale di malignità :“UPUMP”</li> <li>7. Displasia <u>uroteliale</u></li> <li>8. Carcinoma in situ</li> </ol>	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">Con differenziazione divergente</p> </div> <p><b>Varianti (25% dei casi)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Nested type</u></li> <li>2. <u>lymphoepitelioma-like</u></li> <li>3. <u>Microcistica</u></li> <li>4. A cellule giganti</li> <li>5. Scarsamente differenziato</li> <li>6. <u>Micropapillare</u></li> <li>7. Ricco in lipidi</li> <li>8. <u>Sarcomatoide</u></li> <li>9. <u>Plasmacitoide/ signet ring</u></li> </ol> <p><b>Di tipo mulleriano</b></p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>Carcinoma squamoso (0,7-7%) Adenocarcinoma (&lt;1%)</p> </div>

<b>NEOPLASIE GHIANDOLARI E SQUAMOSE</b>	<b>TUMORI NEUROENDOCRINI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adenocarcinoma</b> di tipo intestinale ( simile all'adenocarcinoma del colon)</li> <li>• <b>A. Mucinoso con</b> abbondante muco, anche con cellule “ad anello con castone” In genere coesiste con un predominante tipo plasmacitoide</li> <li>• <b>A. Misto</b></li> <li>• <b>Carcinoma squamoso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- squamoso puro</li> <li>- verrucoso</li> <li>- ca squamoso in situ</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Sec WHO 2016 devono essere</u> <u>“fenotipi puri”</u></p>	<p><b>NUOVA VARIANTE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule:</b> raro, di alto grado, aggressivo. Più frequente nella vescica</li> </ul> <p><b>RINOMINATI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule</b> ( Ex carcinoma a piccole cellule)</li> <li>• <b>Tumore neuroendocrino ben differenziato</b> (Ex carcinoide): generalmente a ottima prognosi</li> </ul>

## LE NOVITA'

- TRA LE NEOPLASIE NON INVASIVE: la Proliferazione uroteliale a incerto potenziale di malignità c.d. "UPUMP" ( ex iperplasia piatta e iperplasia papillare, considerate in passato benigne)) e la Displasia uroteliale.

### UPUMP E DISPLASIA UROTELIALE



**Carcinoma Uroteliale in situ:** marcato pleomorfismo e iperchromasia nucleare, disorganizzazione architetturale. Si associa o precede lo sviluppo di neoplasie papillari/invasive, accelerandone la progressione

**Displasia uroteliale:** atipie citologiche e architetturali intermedie tra quelle dell'iperplasia reattiva e il Cis. Può creare difficoltà diagnostiche. Utile immunoistochimica (CK20, Ki67, p53)

**Urothelial Proliferations of Uncertain Malignant Potential** ( ex iperplasia piatta e papillare, considerate in passato benigne); scarse atipie citologiche, epitelio ispessito che riveste una mucosa "ondulata" o "tesa"  
*E' possibile che sia l'estensione laterale di una neoplasia papillare.*  
*Possibile precursore di un carcinoma papillare*

Arch Pathol Lab Med—Vol 141, December 2017  
Athanasio and Trpkov Applied Cancer Research (2016) 36:1  
WHO blue book 2016

- TRA LE NEOPLASIE INVASIVE : Neoplasie uroteliali con differenziazione divergente.

In circa 1/3 dei casi il carcinoma uroteliale invasivo mostra un ampio spettro di "differenziazione divergente" associato al carcinoma usuale. Le più frequenti linee sono:

- squamosa (40% dei casi)
- ghiandolare (20% dei casi)
- trofoblastica

E' Importante tenere separate le VARIANTI PURE DA QUELLE MISTE perché hanno significato prognostico diverso (ad esempio il carcinoma micropapillare non risponde al BCG nei 2/3 casi)

Nelle forme divergenti è importante segnalarne la percentuale in quanto influenza la prognosi.

Il WHO blue book 2016 raccomanda di utilizzare questa terminologia e di riportarne la percentuale presente perché si pensa che questi istotipi siano associati a prognosi peggiore, benchè al momento non si conosca una relazione diretta tra percentuale del tumore divergente e prognosi

***NB: Le metastasi a distanza possono presentarsi con la sola componente divergente***

*Peter A. Humphrey a, Holger Moch b,\*, Antonio L. Cubilla c, Thomas M. Ulbricht d Victor E. Reuter*  
*The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours*  
*EUROPEAN UROLOGY 70 (2016) 106–119*

• **ADENOCARCINOMI, CARCINOMI SQUAMOSI E TUMORI NEUROENDOCRINI:**

Nuove varianti includono gli ADENOCARCINOMI DI TIPO INTESTINALE, del tutto simili alla controparte colica, e IL TIPO MUCIPARO caratterizzato da stravasi di muco in cui fluttuano cellule neoplastiche, comprese le cellule con aspetti di tipo “signet ring”.

Sia gli adenocarcinomi che i carcinomi squamosi devono essere “fenotipi puri”.

- **TRA I TUMORI NEUROENDOCRINI**, una nuova entità è il CARCINOMA NEUROENDOCRINO A GRANDI CELLULE, molto aggressivo, raro e più frequente nella vescica.
- Rinominati il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule (ex carcinoma a piccole cellule) e il tumore neuroendocrino ben differenziato (ex carcinoide).

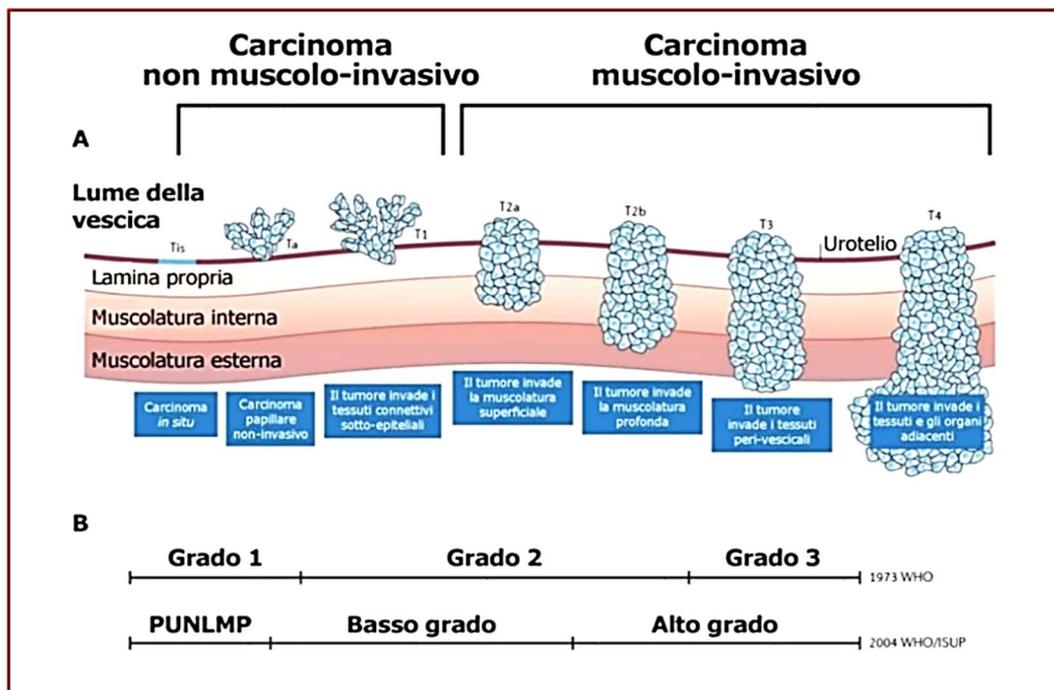
## GRADING

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

▪ **Carcinomi papillari:**

Nella classificazione WHO 2016 viene mantenuta la categoria PUNLMP, molto criticata per la bassa riproducibilità perché la morfologia, il rischio di progressione ed il trattamento sono simili al carcinoma di basso grado (*Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal Liang Cheng MDa,b,\*, Gregory T. MacLennan MDc, Antonio Lopez-Beltran MDd Human Pathology (2012) 43, 2097–2108*)

Non è direttamente traducibile in quella WHO 1973



### Confronto tra i sistemi di grading (linee guida AIOM 2017)

WHO/AFIP 1973	WHO 2004 e WHO 2016
Papilloma	Papilloma
TCC grado 1	PUNLMP
TCC grado 1	Carcinoma uroteliale di basso grado
TCC grado 2	Carcinoma uroteliale di basso o alto grado
TCC grado 3	Carcinoma uroteliale di alto grado

Dal punto di vista clinico pare opportuno mantenere nel referto entrambe le classificazioni come suggerito sia dalle linee guida AIOM 2017.

Infatti, quasi tutti i pT1 sono classificati dai patologi come carcinomi uroteliali di alto grado sec WHO 2016 mentre sec. WHO/AFIP 1973 da 1/3 a metà dei casi vengono classificati G2 e il resto G3 con una più accurata stratificazione prognostica.

#### Esempi di referto:

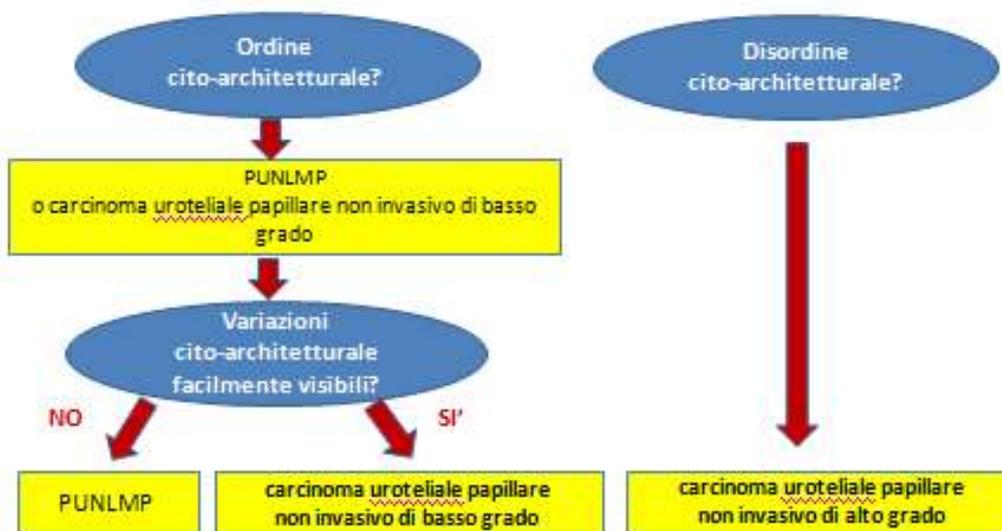
Carcinoma uroteliale invasivo di alto grado sec WHO 2016 ( G2 sec WHO/AFIP 1973), pT1 sec TNM VIII ed.

Carcinoma uroteliale invasivo di alto grado sec WHO 2016 ( G3 sec WHO/AFIP 1973), pT1 sec TNM VIII ed.

#### ▪ **CARCINOMA SCUAMOSO E ADENOCARCINOMA:**

il grado istologico e' analogo a quello utilizzato per il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma di altre sedi (G1, G2, G3)

**DIAGNOSI DI NEOPLASIA PAPILLARE UROTELIALE NON INVASIVA**  
A medio ingrandimento la neoplasia dà un'impressione predominante di



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

**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. TNM VIII ed 2017

#### **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)***

**ELEMENTI NECESSARI NEL REFERTO**

TIPO DI PROCEDURA:

LATERALITÀ:

SEDE: neoplasie pielocaliceali hanno prognosi migliore di quelle ureterali

DIMENSIONI:

ISTOTIPO: sec WHO 2016

GRADO : basso/alto sec WHO 2016 ( G1-G2-G3 sec WHO 1973)

G1,G2,G3 per squamosi e adenocarcinomi

ESTENSIONE: la profondità di invasione è il più importante fattore prognostico.

- Specificare chiaramente se è interessata la muscolaris mucosae o la muscolare propria.
- E' consigliata la sottostadiazione di pT1 ( focale/estesa oppure espressa in mm. o per livelli di invasione).
- pT3 nella pelvi può essere specificato come pT3a (invasione microscopica del parenchima renale )  
o come pT3b ( invasione macroscopica del tessuto adiposo peripelvico) a prognosi peggiore

ARCHITETTURA: lesioni papillari hanno prognosi migliore

INVASIONE VASCOLARE (LVI): importante fattore prognostico. Può essere utile immunisto chimica con CD31 o CD34 per distinguerla dagli artefatti da retrazione ( per es. nei ca micro papillari)

LINFONODI: ( da esaminare in toto). Il superamento capsulare può avere rilevanza clinica e deve essere segnalato.

***Metastasi in linfonodi non locoregionali sono considerati M1***

LESIONI ASSOCIATE: La presenza di CIS peggiora la prognosi

NECROSI: se > 10% della neoplasia è fattore prognostico sfavorevole

STADIO: SEC TNM VIII ed.

MARGINI CHIRURGICI: un importante margine è il bottone vescicale; se asportato deve essere esaminato in toto in sezioni seriate

PARENCHIMA A DISTANZA: importante glomerulosclerosi ( >20%) si associa a insufficienza renale in circa 6 mesi dall'intervento



## MODALITA' DI INVIO E VALUTAZIONE DEL CAMPIONE DA PARTE DEL PATOLOGO

( vedi allegato 1 : scheda per invio e valutazione del campione)

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 prevedono 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.

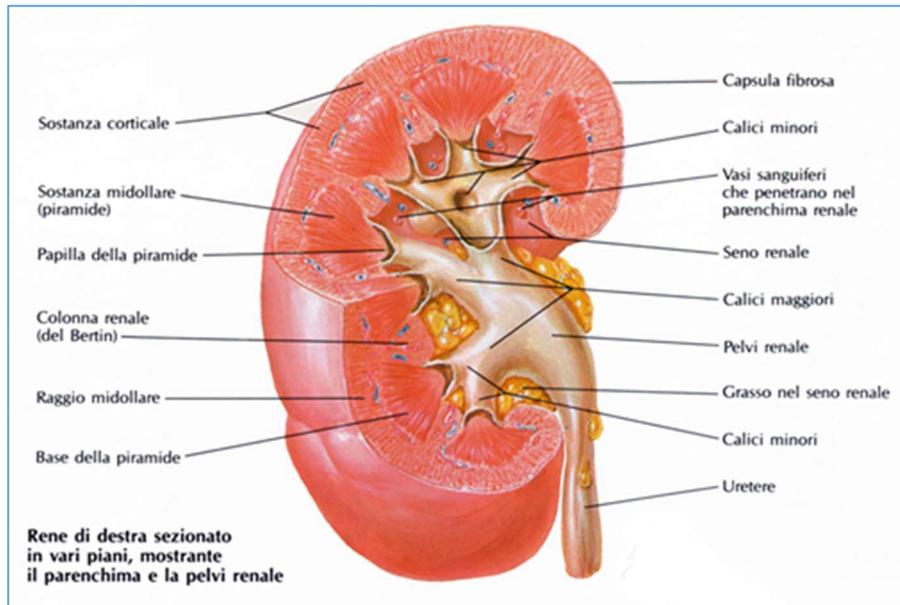
In laboratorio verranno messi in atto tutti gli accorgimenti possibili, ( opportune manovre o incisioni del campione) per favorire la penetrazione della formalina in modo ottimale garantendo una immediata fissazione.

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 però permette 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

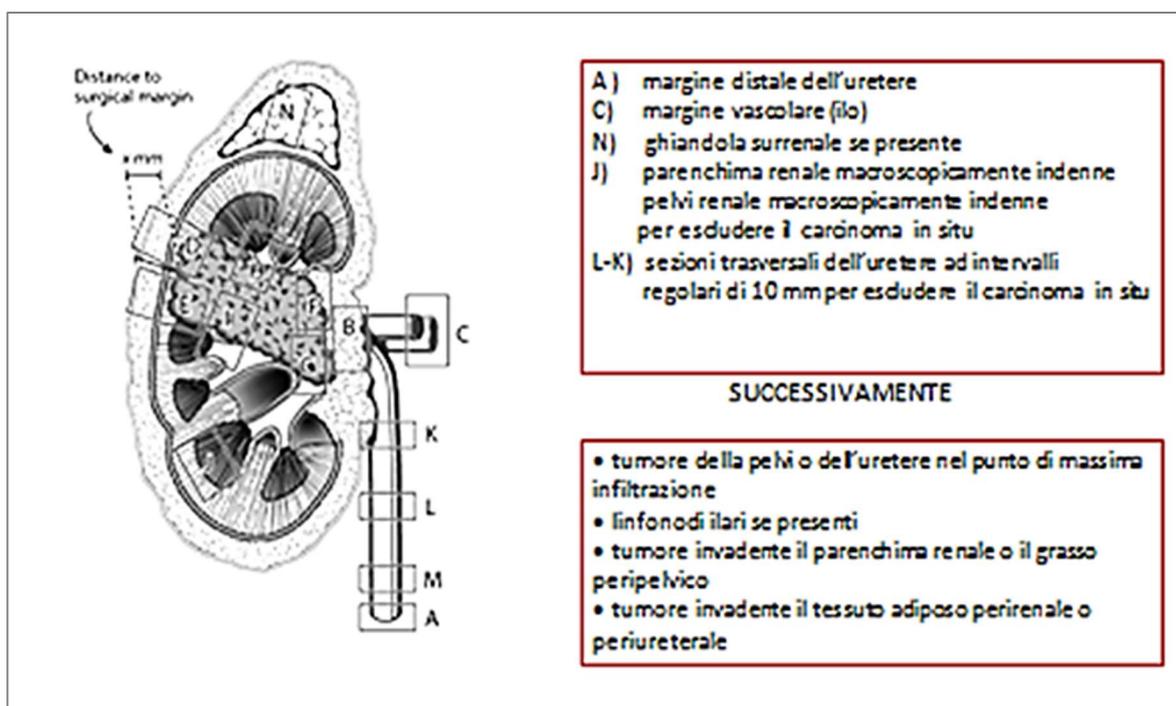


## CAMPIONAMENTO

- **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 Nefro-ureterectomia:** 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 pieloureterale
  - 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

1. esame citologico di urina emessa spontaneamente
2. esame citologico di urina ottenuta con cateterismo
3. esame citologico urinario selettivo (washing) mediante ureteroscopia
4. brushing e biopsia mirata mediante ureteroscopia
5. resezione transureterale
6. ureterectomia con o senza linfadenectomia
7. 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 ) consultabile sul sito della Regione Piemonte <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/documentazione/category/21-altre-linee-guida-e-documenti>

## **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: ureteroscopia e pinza da biopsia utilizzabili sono di piccole dimensioni e il campione bioptico 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 ( vedi allegato 2 )

### **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



## **UNA NUOVA CLASSIFICAZIONE NELLA CITOLOGIA URINARIA: LA CLASSIFICAZIONE DI PARIGI 2016**

Si tratta di un nuovo sistema in classi, simile al “The Bethesda System” ( ormai universalmente usato per la citologia cervicale ) per la refertazione della citologia urinaria, a tutt’oggi consigliato ma non obbligatorio, che ha lo scopo di uniformare la terminologia con criteri citomorfologici standardizzati per la refertazione della citologia urinaria. Il Paris System è basato sul principio che scopo della citologia urinaria è il riconoscimento del carcinoma uroteliale di alto grado e prevede le seguenti classi diagnostiche:

- INADEGUATO
- NEGATIVO PER CARCINOMA UROTELIALE DI ALTO GRADO
- CELLULE UROTELIALI ATIPICHE
- SOSPETTO PER CARCINOMA UROTELIALE DI ALTO GRADO
- CARCINOMA UROTELIALE DI ALTO GRADO
- NEOPLASIA UROTELIALE DI BASSO GRADO

## **STUDI ANCILLARI IN CITOLOGIA URINARIA**

### **DUE TESTS APPROVATI DALLA FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)**

- UROVYSION progettato per rilevare la presenza di aneuploidia per i cromosomi 3, 7, 17 e perdita del locus 9p21 mediante ibridazione fluorescente in situ (FISH) in campioni di urina da persone con ematuria sospetta per cancro della vescica. E’ un esame di II livello, non invasivo, utile in caso di riscontro di atipie lievi/moderate in caso di citologia urinaria standard, di dubbia interpretazione.
- IMMUNOCYTE (UCYT+) È un test non invasivo, altamente sensibile per scoprire carcinomi uroteliali di tutti i gradi e stadi, sia a sede vescicale che delle vie urinarie superiori, ed è in grado di svelare modificazioni citologiche precursori di carcinomi uroteliali, basato sull’uso di anticorpi monoclonali marcati con isotiocianato di fluoresceina e diretti contro markers specifici del carcinoma transizionale uroteliale.

## **BIOPSIA MIRATA MEDIANTE URETEROSCOPIA 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 2016 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**

- UPUMP
- Atipia reattiva
- Atipia di incerto significato
- Displasia
- CIS

La frammentazione e gli artefatti da prelievo possono limitare il giudizio istologico, pertanto vanno **sempre** riportati nel referto.

**IMMUNOISTOCHEMICA**

Benchè la diagnosi istologica rimanga essenzialmente morfologica nel caso di anomalie dell'epitelio uroteliale, l'utilizzo di metodiche immunocistochemiche con marcatori come p53, CD44, Ki67, CK20, p16 possono essere

utili nel caratterizzare al meglio le lesioni.

Nei tumori in cui non si riconosce chiaramente l'origine uroteliale l'uso di indagini immunohistochimiche (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.

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.

#### Differential Diagnosis of High-Grade Renal Epithelial Tumors

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.

DA: *The Application of Immunohistochemical Biomarkers in Urologic Surgical Pathology*, Myra L. Wilkerson, Fan Lin, Haiyan Liu and Liang Cheng, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* Volume 138, Issue 12 (December 2014)

## REFERTAZIONE DEL CAMPIONE CHIRURGICO :

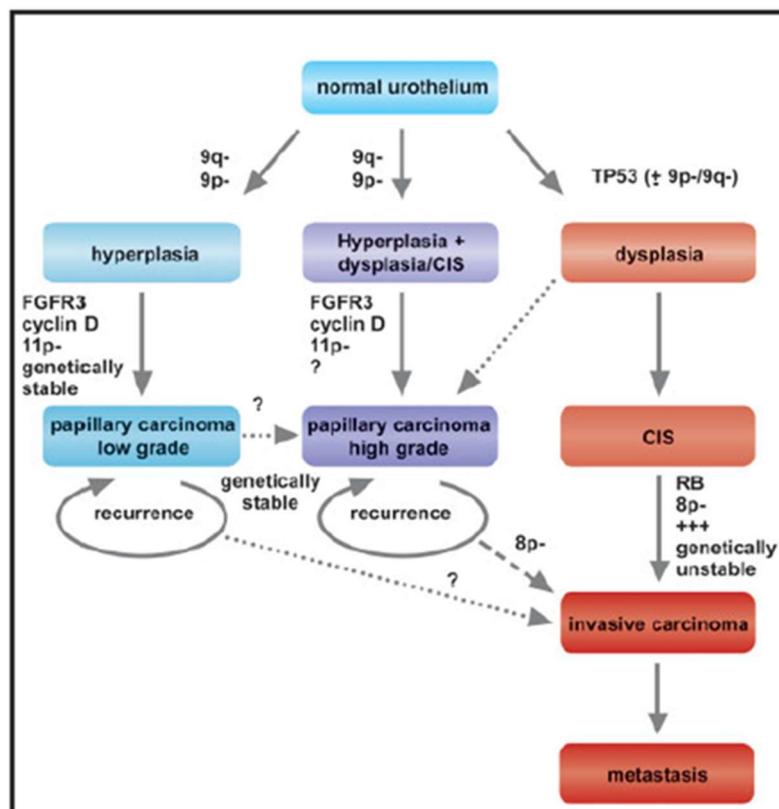
vedi scheda di refertazione, allegato 3

## CENNI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

L'UTUC è una malattia eterogenea e la maggior parte dei tumori presentano numerose alterazioni genetiche simultanee. Recenti indagini molecolari sull'UTUC hanno portato a una migliore comprensione della genomica, di possibili biomarcatori e all'identificazione di bersagli potenzialmente utilizzabili.

Sono state identificate modificazioni genetiche, come FGFR3, dCDKN2B, TSC1, PIK3CA, in parte presenti anche nel carcinoma della vescica, che correlano con grado e stadio.

Recenti studi suggeriscono la presenza di due distinti percorsi del carcinoma uroteliale che sarebbero associati a tumori superficiali non invasivi di basso grado e a tumori che raramente progrediscono fino all'invasione muscolare quali FGFR3, PI3K / AKT pathway e RAS.



La caratterizzazione genomica completa di UTUC mostra alterazioni cromosomiche e mutazioni geniche in comune con il carcinoma vescicale (FGFR3, p53, Rb ...) ma ha anche rivelato nuove mutazioni e frequenze di mutazione diverse rispetto al cancro della vescica e identificato quattro sottotipi di espressione con profili molecolari unici e correlati clinici. Vi sarebbe pertanto un processo di tumorigenesi specifico per UTUC.



## Allegato 1

### SCHEDA PER L'INVIO DEI CAMPIONI PER ESAME CITOLOGICO/ ISTOLOGICO ALTE VIE ESCRETRICI

#### 1) INFORMAZIONI ANAGRAFICHE DEL PAZIENTE:

Cognome Nome

Data e luogo di nascita

Residenza e telefono

Attività lavorativa

2) **MOTIVO DELL'ESAME:**  1° diagnosi  follow up in progressore tumore uroteliale

#### 3) NOTIZIE CLINICHE:

• FUMATORE:  si  no  ex fumatore da:

• EVENTUALE ESPOSIZIONE PROFESSIONALE:

Amine Aromatiche IPA  Nitroderivati  Altro

• FAMILIARITA':

• PREGRESSO CARCINOMA UROTELIALE:  Unico  Multifocale

Istotipo:

Stadio (sec. TNM VII ed.)

Sede:

Grado sec WHO 2016

• PREGRESSE TERAPIE :  si  no

(specificare) -----

• TERAPIE IN ATTO: (specificare)

• ALTRE PATOLOGIE : (specificare)

• CISTOSCOPIA RECENTE :  Si (allegare il referto alla richiesta)  No

#### 4) MATERIALE INVIATO:

• URINE DA

Minzione spontanea

Cateterismo ureterale:  senza lavaggio  con lavaggio

Sacchetto da urostomia

• FRAMMENTI DA

Biopsia

Mapping

TUR

Re-TUR

• CAMPIONE DA

Resezione segmentaria uretere

Nefroureterectomia radicale

Ureterosopia con biopsia di:  uretere  pelvi  calice (specificare)

Note:

.....

Data.

Firma e timbro

## Allegato 2

### 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.sa Donatella Pacchioni- Medico patologo – ASO S. Giovanni Battista – Torino  
Prof.ssa Anna Sapino - Medico Patologo – Università degli Studi - Torino

1) **Adeguatezza delle informazioni cliniche.** Le informazioni cliniche sono necessarie per una corretta diagnosi; se inadeguate, vanno richieste. Se la richiesta è inevasa, il preparato va considerato inadeguato, a meno che non siano presenti cellule atipiche.

- Informazioni cliniche pervenute adeguate (sufficienti)
- Informazioni cliniche non pervenute o non adeguate (insufficienti )

2) **Adeguatezza del campione.** Devono esserci almeno 15 cellule uroteliali ben conservate o presenza di cellule atipiche. In tal caso il campione deve essere comunque soddisfacente per la valutazione. (*Cancer Cytopathology, 87;118-128.1999*)

- soddisfacente per la valutazione diagnostica (Elencare qualsiasi fattore limitante la lettura)
- Non soddisfacente per la valutazione e la diagnosi
  - scarsa cellularità  sangue oscurante
  - scarsa preservazione,  infiammazione oscurante
  - altro \_\_\_\_\_

#### 3) **Categorie diagnostiche (segue descrizione vedi punto 4)**

- Negativo per cellule atipiche
- Atipie in cellule epiteliali

#### 4) **Diagnosi descrittiva**

- Negativo per cellule atipiche**
- Agenti infettivi
- Batteri
- Miceti
- Modificazioni da virus (CMV, herpes, adenovirus, polyomavirus)
  - Reperti infiammatori non specifici
- Infiammazione acuta
- Infiammazione cronica
  - Modificazioni compatibili con pielonefrite xantogranulomatosa
  - Modificazioni cellulari associate con:
    - Agenti chemioterapici
    - Irradiazione
- Atipie in cellule epiteliali**



- Cellule uroteliali atipiche di incerta interpretazione:
- Reattivo vs Carcinoma uroteliale di basso grado
- Reattivo vs Carcinoma uroteliale di alto grado
- Sospetta Neoplasia papillare a basso potenziale maligno
- Sospetto carcinoma uroteliale di alto grado
- Carcinoma Uroteliale di basso grado**
- Carcinoma Uroteliale di alto grado**
- Carcinoma squamoso**
- Adenocarcinoma**
- Altre neoplasie maligne (specificare \_\_\_\_\_)**
- 5) . Altro \_\_\_\_\_**

A discrezione del patologo possono essere inclusi nel referto diagnostico studi ancillari.



### Allegato 3

#### **SCHEMA 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 sec WHO 2016**

Nel caso di differenziazione divergente indicare le percentuali delle componenti

Nel caso di componente neuroendocrina il tumore è considerato neuroendocrino e deve essere specificata la % della componente a piccole cellule , a grandi cellule o ben differenziata

- **GRADO ISTOLOGICO ( sec. WHO 2016) :** Basso / Alto grado (G1, G2,G3 sec WHO 1973).

Se carcinoma squamoso o adenocarcinoma: G1,G2,G3, GX

- **INVASIONE LINFO-VASCOLARE:** presente/assente
- **STADIO sec. TNM 2017 VIII 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. *Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System*  
Rodolfo Montironi et al. *EUROPEAN UROLOGY* 70 (2016) 120–123
2. *EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016.*  
Babjuk, M., Bohle, A., Burger, M. et al. *Eur Urol.* 2017; 71: 447–461 *EAU NMIBC Guidelines*
3. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs.* Moch, H., Humphrey, P.A., Ulbright, T.M., Reuter, V International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2016.
4. *The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile and testicular tumours.* Moch, H., Cubilla, A.L., Humphrey, P.A., Reuter, V.E., Ulbright, T.M. *Eur Urol.* 2016;70:93–105.
5. *What is new in Genitourinary Pathology? Recent developments and highlights of the new 2016 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs*  
Athanzio and Trpkov *Applied Cancer Research* (2016) 36:1
6. *Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”* Athanzio and Trpkov
7. *Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”* Morgan Rouppe et al  
January 2018 Volume 73, Issue 1, Pages 111–122
8. *Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review*  
Viktor Soukup a, et al. *EUROPEAN UROLOGY* 72 (2017) 801–813
9. *Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”*, Eva M. Comperat et al.,  
*European Urology Focus* 2018 Published online: January 22, 2018
10. *pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract*  
Cord Langner et al. *Modern Pathology* (2006) 19, 272–279.
11. *Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting.* *Adv Anat Pathol.* 2008 May;15(3):127-39. Review. Gupta R, Paner GP, Amin MB
12. *Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal*  
Cheng L1, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. *HumPathol.* 2012 Dec;43(12):2097-108.
13. *Utility and diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract urothelial carcinoma.*  
Vashistha V1, Shabsigh A, Zynger DL. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Mar;137(3):400-7.
14. *TNM UICC 2017 VIII Ed . Classification of malignant tumors*
15. *Linee guida AIOM 2017*
16. *College of American Pathologists. Resources & Publications: Cancer Protocols*  
*Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ureter and Renal Pelvis* Protocol Posting Date: June 2017 [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).
17. *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.
18. *The merits of cytology in the workup for upper tract urothelial carcinoma - a contemporary review of a perplexing issue*  
[Sverrisson EF1, Kim T, Espiritu PN, Sexton WJ, Pow-Sang JM1, Dhillon J, Spiess PE.](#) *IntBrazJUrol.* 2014 Jul-Aug;40(4):493-8.
19. *A review of reporting systems and terminology for urine cytology.* Owens CL1, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL  
*CancerCytopathol.* 2013 Jan;121(1):9-14.
20. *Does subdivision of the "atypical" urine cytology increase predictive accuracy for urothelial carcinoma?* *DiagnCytopathol.* 2014 Dec;42(12):1034-44. [Bostwick DG1, Hossain D.](#)

21. *Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories 'atypical urothelial cells of undetermined significance' (AUC-US) and 'cannot exclude high grade' (AUC-H) Cytopathology. 2014 Feb;25(1):27-38. doi: 10.1111/cyt.12050. Epub 2013 Mar 5.*
22. *Dataset for tumours of the urinary collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra) - 2013, The Royal College of Pathologists*
23. *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*
24. *Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Urology and the Urology Working Group . VirchowsArch (2004) 445:103–110 REVIEW ARTICLE*
25. *Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Urology and the Urology Working Group . VirchowsArch (2004) 445:103–110 REVIEW ARTICLE*
26. *Regione piemonte-2008 INDICAZIONI OPERATIVE SULLA METODOLOGIA DI RACCOLTA E PREPARAZIONE DEGLI ESAMI DI CITOLOGIA URINARIA E PROCEDURE DI CONTROLLI DI QUALITA' 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 -Prof.ssa Anna Sapino – Università degli Studi - Torino*
27. *Molecular Characterization Of Upper Urinary Tract Tumours , Laura Izquierdo, Lourdes Mengual\*, Cristina Gazquez\*, Mercedes Ingelmo-Torres\* and Antonio Alcaraz Department of Urology and \*Laboratory of Urology, Hospital Clinic, Barcelon 2009 BJU INTERNATIONAL | 106, 868–872*
28. *Prognostic genetic signatures in upper tract urothelial carcinoma Qiang Li, Aditya Bagrodia, Eugene K. Cha, and Jonathan A. Coleman Curr Urol Rep. 2016 February ; 17(2): 12.*
29. *Molecular Characterization of Urothelial Carcinoma Lee et al. Translational Oncology Vol. 11, No. xx, 2018*
30. *Genomics in upper tract urothelial carcinoma. Kammerer-Jacquet SF1 et al. Curr Opin Urol. 2017 Jan;27(1):35-40.*
31. *Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins DA Green, M Rink, E Xylinas, SF Matin, A Stenzl... - The Journal of Urology Volume 189, Issue 4, April 2013, Pages 1214-1221*

## - FATTORI PROGNOSTICI

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

l'età è associata ad una riduzione della sopravvivenza cancro-specifica. Molte persone anziane possono però essere curate con la nefro-ureterectomia, 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*

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 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, lo score della American Society of Anesthesiology è correlato significativamente con la sopravvivenza cancro specifica dopo nefroureterectomia, così come uno scarso "performance status", l'obesità e un elevato indice di massa corporea costituiscono un indice prognostico sfavorevole per quel che riguarda i risultati dei trattamenti dei tumori delle vie urinarie superiori

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

I principali fattori prognostici post-operatori 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 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 (per questo deve essere riportato nei referti istologici).

La presenza di *margini chirurgici positivi* dopo nefro-ureterectomia è un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di metastasi ( è opportuno che l'anatomo patologo valuti i margini a livello del moncone ureterale, del tassello vescicale, se asportato, e del tessuto peri-lesionale se il pT>2),

La *presenza di necrosi estesa (>10%)*, la *crescita di tipo infiltrativo* 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...) 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 < 2 cm**
- basso grado (citologico e bioptico)
- aspetto non invasivo alla TC

### Alto rischio

- presenza di idronefrosi
  - tumore multifocale
  - **diametro > 2 cm**
- alto grado (citologico e bioptico)
- precedente cistectomia radicale per ca uroteliale della vescica

## BIBLIOGRAFIA

*EAU guidelines 2015*

*EAU guidelines 2018*

*A Kapoor 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 tract urothelial carcinoma: a comprehensive review of the current Literature Eur Urol 2012 62: 100-114.*

*Berod, A.A., et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. BJU Int, 2012. 110: E1035.*

*.Ehdaie, B., et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 186: 66.*

#### **4- DIAGNOSI**

La diagnosi di neoplasia dell' alta via escrettrice può essere incidentale o correlata a sintomi che sono generalmente limitati

##### SINTOMI :

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

Nel lavoro di TJ Edwrads 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%).

I sintomi sistemici dovrebbero richiedere una rigorosa valutazione di malattia sistemica e possono determinare una prognosi peggiore

##### 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 escretrice 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 vie escretrice 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 controversa, ma rimane un' opzione per la diagnosi di carcinoma dell' alta via escretrice. La citologia urinaria selettiva deve essere eseguita prima della pielografia perché il mdc può causare alterazioni del campione citologico.

La *fluorescenza in situ hybridation* ( FISH) ha un valore limitato nella sorveglianza delle neoplasie dell' alto apparato urinario

## URETEROSCOPIA DIAGNOSTICA

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

L' esame istologico sul prelievo biptico, 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.

Un undergrading può accadere in seguito a biopsia per cui è necessario un follow-up stretto in caso di terapia conservativa. La determinazione dello stadio mediante ureteroscopia con biopsia è estremamente difficile.

In corso di ureteroscopia è possibile eseguire prelievo citologico selettivo.

L' ureteroscopia 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 ureteroscopia biptica, 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.

Recenti studi riportano un più alto tasso di recidiva vescicale nei pazienti sottoposti a a ureteroscopia prima della nefroureterectomia radicale.

RACCOMANDAZIONI	FORZA RACCOMANADAZIONE
Una cistoscopia deve sempre essere eseguita per escludere la concomitante presenza di un carcinoma vescicale	<b><u>FORTE POSITIVA</u></b>
L' URO-TC deve sempre essere eseguita	<b><u>FORTE POSITIVA</u></b>
L' ureteroscopia con biopsia può essere eseguita, ma è indispensabile eseguirla quando informazioni aggiuntive orientano la decisione terapeutica	<b><u>FORTE POSITIVA</u></b>

## BIBLIOGRAFIA :

-Linee guida EAU 2018

-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 carcinoma**

<b>UTUC ad alto rischio</b>	<b>Uno dei seguenti fattori deve essere presente</b>
Fattori clinici	Idronefrosi
	Biopsia ureteroscopica ad alto grado
	Citologia ad alto grado
	Dimensione del tumore > 2 cm
	Malattia multifocale
	Trattamento endoscopico fallito per un UTUC a basso grado
Fattori legati al paziente	Precedente cistectomia per neoplasia vescicale
	Fumo
<b>UTUC a basso rischio</b>	<b>Tutti i seguenti fattori devono essere presenti</b>
Fattori clinici	Biopsia ureteroscopica a basso grado
	Citologia a basso grado
	Tumore di dimensione < 2 cm
	Nessuna caratteristica invasiva su immagini TC in sezione trasversale
	Malattia unifocale

## **UTUC a basso rischio**

### ***Chirurgia Conservativa***

La gestione conservativa dell'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 morbidità associata alla chirurgia radicale. La scelta della tecnica dipende dai vincoli tecnici, dalla posizione anatomica del tumore, e dall'esperienza del chirurgo. L'approccio conservativo può essere preso in considerazione in casi ben selezionati di UTUC ad alto rischio dell'uretere distale.

### **Ureteroscopia**

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

- Disponibilità di ureteroscopio 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 .
- L'ureterectomia distale con 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 dal tumore. Inoltre il fatto che la resezione del tratto iliaco e lombare dell'uretere presentano un tasso di recidiva più alta rispetto a quello del tratto pelvico distale, richiede un follow up più serrato 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. Tale opzione terapeutica può essere proposta nei casi di neoplasia a basso rischio a sede caliceale inferiore, laddove risulta più difficile o talora impossibile accedere con gli strumenti a disposizione. Tuttavia questa evenienza risulta oggi sempre meno frequente grazie all'avvento dei più recenti materiali endoscopici e di ureteroscopi flessibili dotati di maggiori deflessioni attive

e passive. Un rischio teorico di contaminazione esiste nel tratto della puntura e in perforazioni che possono verificarsi durante la procedura.

### Agenti adiuvanti topici

L'instillazione di BCG o Mitomicina per via anterograda trans-nefrostomica è fattibile dopo eradicazione della neoplasia del tratto urinario superiore o per il Carcinoma in situ.

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

<b>Indicazioni per la gestione conservativa degli UTUC a basso rischio</b>
Tumore unifocale
Tumore di dimensioni < 2 cm
Tumore di basso grado (citologia e biopsia)
Nessuna evidenza alla TC di una lesione infiltrante
Indispensabile stretto 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 approccio percutaneo rimane un'opzione per i piccoli tumori caliciali di basso grado in 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, indipendentemente dalla sede della lesione. 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) associato 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 retro- peritoneale nei tumori della tratto prossimale (considerando come margini la vena cava a destra e l'aorta a sinistra).

### **RNU laparoscopica**

La RNU laparoscopica è sicura solo se eseguita da chirurghi esperti che rispettano i principi oncologici. Tuttavia, in letteratura, non sono riportate differenze significative in termini di outcomes oncologici tra RNU open e RNU laparoscopica. Sono stati descritti rari casi di disseminazione metastatica retroperitoneale e a livello del tramite del trocar dopo manipolazione di voluminosi tumori in corso pneumoperitoneo. Alcune

precauzioni possono essere prese nell'induzione del pneumoperitoneo per ridurre il rischio di disseminazione tumorale:

- Evitare l'insufflazione nel tratto urinario;
- Evitare il contatto diretto tra strumento laparoscopico e neoplasia;
- La RNU laparoscopica deve avvenire in un sistema chiuso. Evitare la morcellazione del tumore ed estrarre il pezzo

operatorio mediante un endobag;

- Il rene e l'uretere devono essere rimossi in blocco.
- I tumori invasivi o di grosse dimensioni sono controindicati per una RNU laparoscopica.

#### Raccomandazioni per la gestione radicale degli UTUC ad alto rischi: (nefroureterectomia radicale RNU)

<b>Indicazioni per RNU negli UTUC</b>
Sospetto di infiltrazione all'imaging
Tumore ad alto grado (citologia urinaria)
Multifocalità (con due reni funzionanti)
Non invasivo ma di grandi dimensioni (> 2 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
L'instillazione vescicale post-operatoria (chemioterapia) è raccomandata dopo RNU per evitare una recidiva vescicale.

#### Malattia avanzata

#### Nefroureterectomia 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 marzo 2018*
- *Linee Guida AURO 2009*

## **- TERAPIA SISTEMICA**

Il ruolo della **chemioterapia adiuvante** nelle neoplasie delle alte vie escrettrici 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 escrettrici 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) 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) (4 cicli)



-CMV (Cisplatino, Methotrexate, Vinblastina) (3 cicli)

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

√ **Assenza di studi prospettici randomizzati esclusivi per neoplasie alte vie escrettrici -> stessi schemi di terapia sistemica utilizzati per Ca vescica**

√ 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. E' raccomandata la partecipazione a studi clinici (2)

### **I linea (schemi derivati da Ca vescica)**

#### **Pazienti candidabili a Cisplatino:**

-Gemcitabina, Cisplatino

-DD-MVAC (dose-dense Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino) + GCSF

-Trials clinici

#### **Pazienti NON candidabili a Cisplatino:**

-Carboplatino e/o Taxani, in monoterapia o in associazione

-(Atezolizumab, Pembrolizumab, in relazione ad indicazioni AIFA)

-Trials clinici

-Best Supportive Care

### **II linea (schemi derivati da Ca vescica)**

#### **Dopo Derivati del Platino**

-(Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab in relazione ad indicazioni AIFA)

-Vinflunina

-Taxani o Gemcitabina in monoterapia o in associazione

-Trial clinici randomizzati

-Best Supportive Care

#### **(Dopo Immunoterapia) (schemi derivati da Ca vescica)**

-(Carboplatino o Cisplatino+Gemcitabina)

-(Taxani)

-(Gemcitabina)

## Bibliografia

- 1) EAU Guidelines 2018 on Urothelial Carcinomas of the upper urinary tract. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)
- 2) NCCN Guidelines 2018 on Bladder Cancer/Upper GU Tract Tumors v4.2018. [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) Winquist 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 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. [1,2,3,4] 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. Uno studio del 2007 ha 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 %,  $p = 0,02$ ) [5]. 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. [4]

Un recente lavoro [5] svolto su 353 pazienti affetti da carcinoma delle alte vie urinarie, di cui 192 tumori della pelvi renale e 191 dell'uretere, pubblicato nel 2017 su *Clinical Genitourinary Cancer* ha confermato l'importanza dei trattamenti adiuvanti nei pazienti operati di carcinoma uroteliale. La presenza di micrometastasi localizzate nei tessuti periureterali ha determinato una ripresa locale di malattia nel 10% dei pazienti operati benché avessero margini chirurgici negativi. I pazienti più a rischio sono quelli affetti da carcinoma uroteliale, tumori scarsamente differenziati e con stadio patologico  $\geq T3$ . Sovente il trattamento chemioterapico, benché utile nei pazienti pT3 pN0 pM0 è ostacolato nel 50% dei casi dalla presenza di un'insufficienza renale cronica post chirurgia. La radioterapia adiuvante è in grado di ridurre la recidiva locale dal 39% al 11% [6] e di migliorare la OS. [7] Sono riportati gli effetti positivi in termini di OS e DSS di un trattamento radioterapico nei pazienti con carcinoma delle alte vie urinarie. Questo studio dimostra un vantaggio di un trattamento radioterapico adiuvante anche nei pazienti con margini negativi. Dal punto di vista tecnico, anche un trattamento radioterapico intraoperatorio non ha presentato particolari difficoltà. [8]

Va ricordato che a tutt'oggi le linee guida NCCN e EUA non includono la radioterapia tra i trattamenti standard nelle neoplasie delle alte vie urinarie. La radioterapia è prevista come trattamento palliativo. [9,10]

**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 %,  $p = 0,0255$ ). [11] **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 intraaortocavali, i lombo-aortici ed eventualmente gli iliaci comuni e gli iliaci interni. Chen include anche la vescica, [12] , 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 lombo-aortici, 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. [13,14]

### BIBLIOGRAFIA

- 1- 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.
- 2- 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. Dipartimento Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta 2015
- 3- 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.
- 4- Zhang Q, Fu S, Liu T, Peng L, Huang G, Lu JJ. Adjuvant intraoperative electron radiotherapy and external beam radiotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the ureter. *Urol Oncol* 2009;27:14–20.
- 5- Yoo S, You D, Jeong IG, Hong B, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Impact of Tumor Location on Local Recurrence After

*Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Implications for Adjuvant Radiotherapy, Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 15, No. 2, e199-204*

6 - Jwa E, Kim YS, Ahn H, et al. Adjuvant radiotherapy for stage III/IV urothelial carcinoma of the upper tract. *Anticancer Res* 2014; 34:333-8.

7 - Chen B, Zeng ZC, Wang GM, et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. *BMC Cancer* 2011; 11:297.

8 - Zhang Q, Fu S, Liu T, et al. Adjuvant intraoperative electron radiotherapy and external beam radiotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the ureter. *Urol Oncol* 2009; 27:14-20.

9 - NCCN Guidelines Version 3.2018 Bladder Cancer NCCN Evidence Blocks™ - Upper GU Tract Tumors: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf)

10 - EUA guidelines - [http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/#note\\_163](http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/#note_163)

11 - Türkeri LN. Neo/Adjuvant Therapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *EurUrol Suppl* 2007;6:549-54.

12 - 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.

13- 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.

14- 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.



## **FOLLOW - UP**

Nel follow-up dei tumori dell' alta via escretrice è fondamentale valutare, oltre alla recidiva locale, la comparsa di lesioni metacrone e di metastasi a distanza

Indipendentemente dal tipo di trattamento ( nefroureterectomia radicale – RNU- o trattamento conservativo) il protocollo diagnostico è sostanzialmente lo stesso della lesione primitiva.

Il tasso di comparsa di neoplasia vescicale, dopo trattamento di un carcinoma uroteliale primitivo dell' alta via escretrice, è del 22 – 47 % mentre la recidiva locale è rara.

Il regime di sorveglianza è basato sulla cistoscopia, l' Uro-Tc , la citologia urinaria e l' uretroscopia in caso di trattamento conservativo.

Quando viene eseguito un trattamento conservativo, è richiesto un follow-up ancora più attento per l' alto rischio di sviluppare malattia .

Nonostante i progressi della endourologia, il follow-up dopo terapia conservativa è difficile e richiede frequenti e ripetute procedure. L' alta percentuale di neoplasia sincrona/metacrona in caso di neoplasia dell' alta via escretrice impone sempre una cistoscopia alla diagnosi e l' esecuzione controlli periodici, tenendo conto che la maggior parte dei casi la comparsa di neoplasia vescicale si verifica in un tempo mediano di 6 – 36 mesi.

La percentuale di recidiva nell' alta via escretrice controlaterale è inferiore al 10 % con un tempo mediano sovrapponibile a quello della recidiva vescicale.

In caso di trattamento con risparmio renale, sia essa chirurgica o endoscopica, il tasso di recidiva omolaterale è decisamente più alto, circa il 40%, e con un tempo mediano di comparsa più breve, inferiore all' anno.

Dopo RNU in caso di tumori non invasivi il follow-up deve essere eseguito per almeno 5 anni ed è necessario effettuare:

- 1) una cistoscopia e una citologia a 3 e 6 mesi , quindi ogni anno ;
- 2) una Uro-Tc ogni anno

Dopo RNU in caso di tumori invasivi il follow-up deve essere eseguito per almeno 5 anni ed è necessario effettuare:

- 1) una cistoscopia e una citologia a 3 mesi , quindi ogni anno;
- 2) una Uro-Tc ogni 6 mesi per 2 anni quindi ogni anno

Dopo trattamento conservativo il follow-up deve essere eseguito per almeno 5 anni ed è consigliato effettuare:

- 1) una Uro-Tc e una citologia a 3 e 6 mesi , quindi ogni anno;
- 2) una cistoscopia, un' ureterosopia e una citologia urinaria selettiva a 3 e 6 mesi quindi ogni 6 mesi per 2 anni, successivamente ogni anno.

**FOLLOW-UP DEL CARCINOMA DELL' ALTA VIA ESCRETTRICE DOPO IL TRATTAMENTO INIZIALE**

<b>Dopo NEFROURETERECTOMIA RADICALE</b>	<b>FORZA RACCOMADAZIONE</b>
<i>Tumore a <b><u>basso rischio</u></b></i>	
Cistoscopia dopo 3 mesi, se negativa ripetere 9 mesi dopo , quindi ogni anno per 5 anni	DEBOLE POSITIVA
URO-TC ogni anno per 5 anni	DEBOLE POSITIVA
<i>Tumore ad <b><u>alto rischio</u></b></i>	
Cistoscopia e citologia urinaria a 3 mesi, se negative ripetere le successive cistoscopie e citologie urinarie ogni 3 mesi per un periodo di 2 anni e ogni 6 mesi successivamente fino a 5 anni, poi annualmente	DEBOLE POSITIVA
URO-TC ogni 6 mesi per 2 anni quindi ogni anno	DEBOLE POSITIVA
<b>DOPO TRATTAMENTO CONSERVATIVO</b>	
<i>Tumore a <b><u>basso rischio</u></b></i>	
Cistoscopia e Uro-TC a 3 e 6 mesi quindi ogni anno per 5 anni	DEBOLE POSITIVA
ureteroscopia a 3 mesi	DEBOLE POSITIVA
<i>Tumore ad <b><u>alto rischio</u></b></i>	
cistoscopia , citologia urinaria e URO-TC a 3 e 6 mesi quindi ogni anno	DEBOLE POSITIVA
uretroscopia e citologia urinaria selettiva a 3 e 6 mesi	DEBOLE POSITIVA

**BIBLIOGRAFIA :**

- Linee guida EAU 2018
- Linee Guida AURO 2009