

# PROSTATE CANCER

Il tumore di prostata è la neoplasia solida più frequente in Europa, superando il tumore al polmone ed al colon. È la 2° più comune causa di morte per tumore nell'uomo. L'incidenza sta costantemente **aumentando** in quasi tutti i Paesi. Dal momento che colpisce soprattutto gli uomini anziani, è più frequente nei Paesi sviluppati, che hanno un'alta proporzione di anziani.

**ETA'**: il carcinoma della prostata viene diagnosticato molto raramente in persone <50 anni (0.1% dei casi): l'età media alla diagnosi è **72-74 anni** e circa l'85% dei casi sono >65 anni. Alcuni studi autoptici hanno mostrato che la maggioranza degli uomini >85 anni presenta istologico di carcinoma di prostata.

**DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA**: l'incidenza più bassa si ha in Asia, la più alta in Nord America (afroamericani degli USA) e Scandinavia. Tali differenze sono dovute probabilmente a suscettibilità genetica, esposizione a fattori di rischio ancora sconosciuti ed artefatti quali detection bias. Gli studi sui **migranti** hanno dimostrato un aumento di incidenza in migranti che si sono trasferiti da Paesi a basso rischio (Giappone) in Paesi ad alto rischio (USA). Si avrebbero dunque fattori di rischio ambientali, correlati a dieta e stile di vita.

**IN ITALIA**: al 2005 le stime indicavano circa 43.000 nuovi casi diagnosticati all'anno, con una prevalenza di 174.000 casi e circa 9000 decessi. L'incidenza, tra le più basse nella UE, ha registrato un aumento a partire dal 1970, per via dell'introduzione del PSA; la mortalità, al contrario, ha mostrato un trend in lieve riduzione.

## FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per il K prostata non sono ben conosciuti. 3 fattori di rischio sicuri sono *età avanzata, origine etnica e familiarità*.

- **Età avanzata**: la probabilità di sviluppare un tumore di prostata per un uomo <40 anni è pari a 1:10.000, ma cresce a 1:103 nella fascia di età 40-59 e 1:8 a 60-79 anni.
- **Origine etnica**: gli **afroamericani** hanno un rischio più elevato rispetto ai bianchi, rispetto ai quali presentano anche stadi più avanzati di malattia alla diagnosi; la spiegazione di questo fenomeno risiederebbe nei livelli di testosterone, più elevati nei giovani uomini afroamericani del 15% rispetto ai bianchi; anche la 5- $\alpha$ -reduttasi sarebbe più attiva negli afroamericani.
- **Familiarità**: il rischio è direttamente proporzionale al numero di individui affetti all'interno della famiglia, e inversamente proporzionale all'età alla quale viene diagnosticato il tumore nel parente. Il rischio aumenta di **5-11 volte** se 2 o più parenti di 1° linea sono colpiti.
- **Fattori genetici**: la loro importanza è stata dimostrata da studi sui gemelli. È stata stimata al 42% la componente tumorale ereditabile tra gemelli omozigoti. Alcuni geni responsabili di questa suscettibilità genetica sono stati individuati sui cromosomi 1, 8, 17, 20 e X. In generale, si pensa che una forte predisposizione familiare (**polimorfismi**) possa essere responsabile del 5-10% dei casi di cancro alla prostata.
- **Androgeni**: il testosterone è convertito dalla prostata nella sua forma attiva, il diidrotestosterone. L'ablazione androgenica porta a una regressione del tumore di prostata. È stato dimostrato un effetto preventivo degli inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi sul K prostata.

### Some risk factors for prostate cancer

#### Established

Ethnic origin

Age

Family history

IGF

#### Possible

Lycopene

Zinc

Selenium

#### Uncertain

AR polymorphisms

Vitamin D polymorphisms

Dietary fat

#### Excluded

Smoking

Alcohol

Vasectomy

Physical activity

- **Stile di vita occidentale:** la diminuzione dell'apporto di grassi animali e l'aumento di consumo di frutta, cereali e verdura sarebbero protettivi nei confronti del K prostata. Gli **acidi grassi** e la **carne rossa** (cotta ad alte temperature) causerebbero un aumento del rischio. Il consumo di grandi quantità di **cibi grassi** aumenterebbe produzione di insulina e IGF-1, coinvolto nella proliferazione delle cellule tumorali. Anche il **calcio**, in grande quantità, causerebbe aumento del rischio. Al contrario, **vitamina D** ed **E**, **licopeni** (pomodori), **selenio** (patate), **soia** (flavonoidi) porterebbero ad una riduzione del rischio. È stato infine dimostrato che altri fattori quali il fumo, l'alcol, la vasectomia e l'attività fisica non influiscono sul rischio di sviluppare il carcinoma di prostata.

ASSOCIAZIONE TRA DIETA E K PROSTATICO. <i>Chan, J Clin Oncol 2005, Bostwick, Cancer 2004, Gao, J Natl Cancer Inst 2005, Mucci, LA Oxford University Press 2008.</i>			
	ASSOCIAZIONE CON INCIDENZA	ASSOCIAZIONE CON MORTALITÀ	QUALITÀ DELL'EVIDENZA
<b>SELENIO</b>	Inversa	Inversa	Forte
<b>LICOPENI (POMODORI)</b>	Inversa	Inversa	Buona
<b>LATTICINI E CALCIO</b>	Positiva	Positiva	Buona
<b>VITAMINA D</b>	Inversa	-	Discreta/Buona
<b>VITAMINA E</b>	Inversa	Inversa	Discreta/Buona
<b>CARNE ROSSA</b>	Positiva	Positiva	Buona
<b>PESCE</b>	Inversa	-	Discreta
<b>GRASSI</b>	Positiva	-	Discreta

## ANATOMIA PATOLOGICA

Oltre il 95% dei K prostata è rappresentato da **adenocarcinomi**, tra cui mucinosi, squamosi, a cellule ad anello con castone ed indifferenziati. Il restante **5%** include **carcinomi a cellule transizionali** (tumori dell'uretra), **carcinomi neuroendocrini** (a piccole cellule, prognosi pessima), e **sarcomi**. Il 60-70% dei casi tumore di prostata origina tipicamente nella zona periferica, il 10-20% dalla zona di transizione e solo il 5-10% dalla zona centrale.

La diagnosi istopatologica è essenzialmente architetturale; lo strato di cellule basali (positive alle **cheratine ad alto peso molecolare**), presenti nella ghiandola normale, nell'iperplasia e nelle lesioni precancerose, è assente nel carcinoma. L'alfa-metilacil-CoA-racemasi è al contrario up-regolata nei tumori. L'**EPCA** (early prostate cancer antigen) è parso significativamente associato a presenza di K. La differenziazione neuroendocrina può anche verificarsi a seguito di lunga deprivazione androgenica, ed è riconoscibile con colorazioni che evidenziano markers neuroendocrini quali **chromogranina A** e **NSE** (enolasi neuronospecifica).

- **HGPIN:** *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Frequente riscontro biotipico (0.6-24%). Il suo potenziale neoplastico pare essere limitato; il rischio di trovare un K prostata ad una rebiopsia a 1 anno (18%) non è molto diverso da quello della rebiopsia dopo istologico negativo (23%). **Non** è raccomandata la rebiopsia all'anno, in assenza di altri indicatori clinici.
- **WIDESPREAD HGPIN:**  $\geq 4$  frustoli biotipici con HGPIN. Prostate con aree estese di HGPIN presentano più spesso foci di adenocarcinoma. Il rischio di trovare un K prostata alla rebiopsia è riportato al **39%**. La rebiopsia è pertanto raccomandata, anche precocemente (**<12 mesi**).
- **ASAP:** *atypical small acinar proliferation*. Presenza di ghiandole sospette con atipie citologiche o architetturali insufficienti per una diagnosi definitiva di cancro. È un'incertezza diagnostica rilevabile nel 1.5-9% delle biopsie, con un rischio di rilevamento di K prostata alla rebiopsia intorno al **55%**. Si impone pertanto una rebiopsia entro breve tempo (**3-6 mesi**), con particolare attenzione alla zona di diagnosi dell'ASAP.

## DIAGNOSI

Il *PSA sierico*, l'*esplorazione rettale* e l'*ecografia transrettale* costituiscono i tre mezzi diagnostici principali per la diagnosi di carcinoma. Un PSA e/o un'esplorazione rettale sospetta costituiscono un'indicazione per eseguire una biopsia prostatica, fondamentale e per ottenere una diagnosi definitiva.

- **ESPLORAZIONE RETTALE:** un'esplorazione sospetta in pazienti con PSA fino a 2 ng/ml ha un VPP di 5-30% ed è un'indicazione assoluta per biopsia. La combinazione di ER e PSA ha un VPP del 61%.
- **PSA:** il cut-off è considerato **4 ng/ml**, tuttavia deve essere valutato in relazione all'età del paziente. Il rischio di K prostata è presente tuttavia anche con bassi valori di PSA: dal 26.9% tra 3.1 e 4 al 6.6% tra 0 e 0.5. Il solo PSA ha un VPP del 42%. Attualmente, non è più raccomandato il dosaggio del PSA in uomini con **≥75 anni** di età, o con una aspettativa di vita inferiore ai 10 anni. Un dosaggio di PSA a **40 anni** può costituire un parametro di baseline da cui partire; un intervallo di 8 anni è sufficiente se il PSA ≤1 ng/ml. Il rapporto **F/T** è utile per stratificare il rischio in pazienti con PSA 4-10 ed ER negativa. Un F/T <10% aumenta il rischio. È molto utile valutare la **PSA velocity (ng/ml/yr)**, più utile di un singolo valore di PSA.

**Il lead time nel PSA screening è circa 10 anni.**

RANGE ETÀ SPECIFICI PER IL PSA SIERICO, IL VOLUME PROSTATICO E LA PSA DENSITY				
Parametro	Gruppi di età			
	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA sierico (ng/ml)	0.0-2.5	0.0-3.5	0.0-4.5	0.0-6.5
Volume prostatico (ml)	13-51	15-60	17-70	20-82
PSA density (ng/ml)	0.0-0.08	0.0-0.10	0.0-0.11	0.0-0.13

- **PCA-3:** è un *prostate specific non-coding mRNA marker*, misurato nelle urine dopo massaggio prostatico. Non è influenzato da volume prostatico o prostatite. La sua determinazione resta tuttavia sperimentale, anche se pare avere il potenziale di identificare il tumore di prostata in uomini con biopsie prostatiche inizialmente negative a dispetto di un PSA elevato.
- **ECOGRAFIA TRANSRETTALE:** non è raccomandata in prima battuta per via dello scarso valore predittivo e del suo alto costo. Può costituire un aiuto nei casi dubbi ed è utile per guidare le biopsie.
- **BIOPSIA PROSTATICA ETG-GUIDATA:** è mandatorio l'istologico per la diagnosi di K prostata. L'approccio è transrettale o transperineale. In volumi di 30-40 cc, almeno 8 prelievi sono richiesti. In prostate >50 cc è mandatoria una **biopsia estesa con 12-14 campioni**. Troppi prelievi non sono raccomandati: il beneficio di una elevata detection rate del tumore sarebbe più grande del rischio di individuarne uno non clinicamente significativo. L'errore di campionamento fa sì che una rebiopsia in uomini con elevato PSA ha un 20% di probabilità di scovare un K prostata. Se positiva, un cut-off di **0.5 ng/ml** è un importante parametro per distinguere tumori insignificanti o clinicamente rilevanti.

**REBIOPSIA:** le indicazioni per **ripetere una biopsia** sono un *PSA in aumento o stabilmente elevato con ER sospetta* e la presenza di *ASAP*. Un HGPIN isolato non è più indicazione per la rebiopsia, mentre un widespread HGPIN potrebbe indicare una precoce rebiopsia. Si campiona anche la zona di transizione.

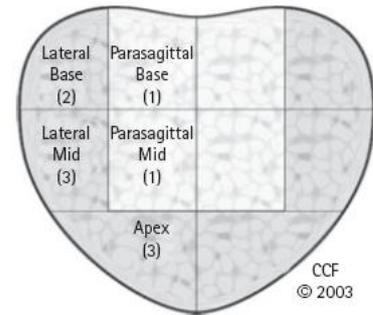
**BIOPSIA DI SATURAZIONE:** prevede **>20 frustoli** (in media 22-24), da eseguire in Day Hospital in rachianestesia o in sedazione; ha il 30-40% di individuare un K prostata dopo una biopsia negativa. L'uso

L'uso della biopsia di saturazione come tecnica biottica iniziale, al contrario, non sembra fornire un sostanziale beneficio rispetto alla biopsia estesa. Rischio di ritenzione urinaria acuta: 10%.

**COMPLICAZIONI:** *ematospermia* (37%), *uretrorragia* o *ematuria* (14%), *infezioni* (<1%), *sanguinamento rettale* (2%).

**TURP DIAGNOSTICA:** ha una detection rate solamente dell'8%.

**BIOPSIA DELLA VESCICOLA SEMINALE:** in PSA >15-20 ng/ml, la biopsia può trovare un coinvolgimento della vescicola, presente nel 20-25% dei casi.



**RM CON BOBINA ENDORETTALE:** se il sospetto clinico persiste nonostante biopsie negative, la RM può essere usata nel sospetto di un tumore situato anteriormente, seguita da biopsie US- o RM-guidate nell'area sospetta.

## GLEASON SCORE

È dato dalla somma dei gradi (**1-5**) dei due patterns quantitativamente più rappresentati nel tumore, che non è quasi mai omogeneo. Il grado peggiore dovrebbe sempre essere incluso, eventualmente come pattern terziario se presente in <5% del materiale. Il range in realtà va **da 6 a 10**, dal momento che punteggi inferiori non dovrebbero essere assegnati dal patologo per non indurre errori di management clinico. Ad ogni aumento dello score correla un aumento nell'aggressività del tumore; utilizzando PSA, Gleason score e stadio tumorale sono state create delle classi di rischio per il tumore di prostata.

Il Gleason score correla con lo stadio patologico finale: circa il 70% dei pazienti con GS biottico ≤6 ha malattia localizzata.

- **Gleason 1:** ghiandole uniformi, ben delimitate, rivestite da un singolo strato di cellule rettangolari.
- **Gleason 2:** ghiandole leggermente più variabili in grandezza e forma, a margini definiti, minime alterazioni nucleari, potenziale biologico basso.
- **Gleason 3:** ghiandole definitivamente irregolari di forma, con notevole variabilità dimensionale, margini scarsamente definiti, con caratteristiche infiltranti.
- **Gleason 4:** masse infiltranti di epitelio ghiandolare fuso, con cellule neoplastiche "nude" nello stroma. Le strutture normali sono invase. Atpie cellulari sono marcate.
- **Gleason 5:** masse lisce, infiltranti, da cribriformi a solide, spesso centralmente necrotiche. Ghiandole irriconoscibili, tumore privo di differenziazione ghiandolare. Estesa infiltrazione dei margini, limiti di dissezione chirurgica positivi, estensione alle vescicole seminali.

## STADIAZIONE

La **diffusione tumorale** interessa **collo della vescica** oppure **vescicole seminali**. I primi siti di metastasi sono le **ossa** (colonna e bacino) e i **linfonodi pelvici**. Le metastasi ossee si hanno a volte anche in assenza di linfadenopatia. Altri siti di metastasi sono **polmone, fegato, cervello e surreni**.

Dopo l'esecuzione di biopsia prostatica e la conferma istologica di K prostata, è fondamentale stadiare la patologia, in modo da formulare una prognosi e scegliere la terapia più corretta.

- **SCINTIGRAFIA OSSEA**: indicata in pazienti a **rischio alto** (GS 8-10, **PSA >20 ng/ml**, cT3-cT4). Può essere utile nel **rischio intermedio**. Non ha senso effettuarla in pazienti asintomatici con PSA <20 ng/ml e tumori bene o moderatamente differenziati. Un PSA >100 ng/ml è l'indicatore più importante di metastasi ossee. In casi equivoci, la PET può essere di aiuto.
- **TC ADDOME COMPLETO CON MDC**: indicata in pazienti a **rischio alto** (GS 8-10, **PSA >20 ng/ml**, cT3-cT4); se il PSA è <20, il rischio di coinvolgimento linfonodale è di 1%. Il cut-off di **1 cm** per LN ovali e **0.8 cm** per LN rotondi è stato proposto per la diagnosi di **metastasi linfonodali**.
- **RM ADDOME CON MDC**: ha una più alta accuratezza per la malattia uni- o bi-lobare (T2), l'estensione extracapsulare o delle vescicole. La **RM endorettale** può valutare meglio la situazione locale. L'aggiunta di **imaging spettroscopico** alla RM aumenta ulteriormente la sua accuratezza.
- **PET CON COLINA**: non è ancora procedura standard di stadiazione, può essere usata per differenziare una metastasi ossea da processi riparativi o reattivi ossei. La sua accuratezza diagnostica per definire una malattia locale è del **70%**. Utile per **ristadiare pazienti dopo terapia radicale** per valutare sospetto di metastasi linfonodali ed eventuale indicazione a linfadenectomia di salvataggio, pelvica o retroperitoneale. La PET/TC ha grosse limitazioni per individuare metastasi linfonodali **<5 mm**. Si può considerare quando il PSA **>1 ng/ml**.

## TNM STAGING

### T - Primary tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA] level)
T2	Tumour confined within the prostate <sup>1</sup>
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule <sup>2</sup>
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement.
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

### N - Regional lymph nodes<sup>3</sup>

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

### M - Distant metastasis<sup>4</sup>

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

<sup>1</sup> Tumour found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or visible by imaging, is classified as T1c.

<sup>2</sup> Invasion into the prostatic apex, or into (but not beyond) the prostate capsule, is not classified as pT3, but as pT2.

<sup>3</sup> Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pN1 mi.

<sup>4</sup> When more than one site of metastasis is present, the most advanced category should be used.

### Prognostic grouping

Group I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
Group IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0 PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
Group IIb	T2a, b	N0	M0 PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2c	N0	M0 Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0 PSA ≥ 20	Any Gleason
Group III	T1-2	N0	M0 Any PSA	Gleason ≥ 8
	T3a, b	N0	M0 Any PSA	Any Gleason
Group IV	T4	N0	M0 Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0 Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M0 Any PSA	Any Gleason

*Note: When either PSA or Gleason is not available, grouping should be determined by cT category and whichever of either PSA or Gleason is available. When neither is available prognostic grouping is not possible, use stage grouping*

## NOMOGRAMMI

La storia naturale del K prostata clinicamente localizzato presenta di solito un decorso indolente. Il **PSA basale** ed il **Gleason Score** sono i fattori prognostici più importanti. Dati di JAMA del 2005 mostrano un **35%** di **ricidiva biochimica** dopo prostatectomia radicale. La mediana del tempo trascorso dalla prostatectomia alla *ricidiva biochimica* è **2 anni**, dalla ricidiva biochimica alle *metastasi* è **8 anni**, dalle metastasi alla *morte* di **5 anni**. Un doubling time del PSA <3 mesi è associato ad un alto rischio di progressione clinica di malattia e mortalità.

Vari nomogrammi sono stati creati per integrare i più importanti predittori indipendenti della progressione di malattia. Il **nomogramma di Partin** combinano stadio tumorale, Gleason score e PSA per predire in fase *pre-operatoria* lo *stadio patologico* finale del tumore (accuratezza 70-80%). Il nomogramma di Partin si è rivelato inaccurato nella predizione dello stadio in casi di PSA >20, come dimostra l'alta percentuale di malattia organo-confinata e LN negativa.

Il **nomogramma di Kattan**, invece, usa un set definito di variabili (PSA, invasione capsulare, Gleason score, margini chirurgici, invasione delle vescicole seminali, interessamento linfonodale) per predire la probabilità a lungo termine di sopravvivenza libera da *ripresa biochimica* di malattia dopo *prostatectomia radicale*. Sono stati elaborati altri modelli predittivi per predire anche la continenza, la potenza e la salute mentale e fisica a 1 anno dalla prostatectomia radicale.

## CLASSI DI RISCHIO

Importanti per definire il rischio di ricidiva dopo terapia locale, dunque l'invasività di malattia. Prendono in considerazione **PSA iniziale, stadio clinico, grado di malattia** ed età.

### PRETREATMENT RISK ASSESSMENT: LOCALIZED PROSTATE CANCER

PSA		Gleason Score		Clinical stage	
Low risk	<10 ng/ml	and	≤6	and	cT1-T2a
Intermediate risk	10-20 ng/ml	or	7	or	cT2b-T2c
High risk	20-50 ng/ml	or	8-10	or	cT3a
Very high risk	>50 ng/ml	or	8-10	or	cT3b-cT4 or N1

- TUMORE LOCALIZZATO: T1-T2, Nx-N0, M0 (low – intermediate risk)
- TUMORE LOCALMENTE AVANZATO: T3-T4, Nx-N0, M0 (high – very high risk)

# TERAPIA

## 1. WATCHFUL WAITING

In pazienti con aspettativa di vita **<10 anni**, che **non** desiderano o non sono candidabili a terapia radicale, con tumori meno aggressivi (*low-intermediate risk*). Il rischio di morte cancro-specifica aumenta con l'aumentare del Gleason score. Prevede una visita con dosaggio di **PSA** e **DRE** ogni 6 mesi. È un management conservativo fino a progressione locale o sistemica, quando diviene necessaria la **TURP disostruttiva** o la **terapia ormonale**. La terapia ormonale si può ritardare in pazienti asintomatici anche con malattia localmente avanzata, in particolare con **PSA <50 ng/ml** e **PSA-DT >12 mesi**.

## 2. SORVEGLIANZA ATTIVA

In pazienti candidabili a trattamenti radicali con malattia **low-risk** e aspettativa di vita **>10 anni** (**PSA ≤10**, **GS ≤6**, **≤2 biopsie positive**, positività **<50%** per biopsia, **cT1c-cT2a**): solo il 30% degli uomini richiederà un intervento radicale differito. Tale strategia è particolarmente indicata in caso di microfocolaio (**<5%**). Uomini con aspettativa di vita >15 anni hanno un rischio più alto di morire di tumore di prostata (15-yrs-CSS 44% con GS 6). La terapia ormonale dovrebbe essere rimandata fino a segni clinici di progressione.

- **CONTROLLI**: dosaggio di **PSA** e **DRE** ogni 3 mesi con **ETG transrettale** ogni anno. Successivamente i controlli divengono semestrali. È consigliata la ripetizione della **biopsia** a 1-4-7 anni.
- **PROGRESSIONE**: **PSA-DT ≤2 anni**, **PSA velocity >1-2 ng/ml/anno**, **PSA >10 ng/ml** indicano i pazienti a rischio di progressione di malattia. In tali casi, è indicata l'immediata ripetizione della rebiopsia. In caso di progressione (**GS ≥7**), o di richiesta del paziente, si passa al trattamento attivo.

## 3. PROSTATECTOMIA RADICALE

Gold standard in pazienti con malattia **localizzata** o **localmente avanzata**, aspettativa di vita **>10 anni** e buon performance status (cut-off **75 anni**). Outcomes oncologici: 5-, 10- e 15-yr CSS: 95%, 90% e 79%. I pazienti high-risk hanno alta probabilità di approccio multimodale per via del rischio di margini positivi e N+. Solo il 15% dei pazienti con malattia localizzata sviluppa recidiva entro 1 anno.

- **NERVE-SPARING**: **PSA <10 ng/ml**, **GS <7**, normale funzione erettile, paziente giovane. L'età e la possibilità di preservare uno solo (**T2a**) o entrambi (**T1c**) i bundles correlano con la ripresa della potenza.
- **LINFOADENECTOMIA PELVICA ESTESA (eLND)**: **PSA >10 ng/ml**, **GS >6**, **>50%** del materiale biotico positivo. Non è necessaria in pazienti a basso rischio (rischio N+ <7%) ma deve essere eseguita negli altri casi, **intermedi** (rischio N+ >7%) ed **alti** (rischio N+ 15-40%). Deve essere rimossa una media di **20 LND**: il numero di LND rimossi correla con il tempo alla progressione.
- **ESTENSIONE DELLA eLND**: vengono rimossi i linfonodi **iliaci esterni**, **otturatori** ed **iliaci interni**. Alcuni includono gli iliaci comuni fino all'incrocio ureterale.
- **COMPLICANZE DELLA eLND**: linfocele, linfedema, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.
- **COMPLICANZE DELLA RP**: **incontinenza urinaria** (7.7% a 1 anno, consigliata la ginnastica perineale e la riabilitazione funzionale), stess incontinenza moderata (4-50%), fistole urinarie (1.2-4%), **deficit erettile** (29-100%), ostruzione del collo vescicale (0.5-15%). La ripresa erettile viene aiutata da **inibitori delle PDE-5** (Viagra 100 mg, 2-3 volte la settimana) o iniezioni intracavernose di **PGE-1** (Caverject).
- **HRT NEOADIUVANTE PRE-RP**: la deprivazione androgenica neoadiuvante short- o long-term con GnRH analoghi **non** fornisce un significativo vantaggio in OS e progression-free survival, nonostante la riduzione di margini positivi ed invasione linfonodale, a fronte di un significativo incremento di effetti collaterali. **Non** è indicata la terapia neoadiuvante con bicalutamide.

- **RT ADIUVANTE DOPO RP:** **marginii positivi**, estensione extracapsulare **T3**, invasione delle vescicole **T3b**. La RT immediata post-operatoria in tali casi riduce significativamente (20%) il rischio di recidiva biochimica o locoregionale rispetto all'osservazione, **migliora** la metastasis-free survival e la OS e prolunga il tempo per l'inizio dell'ormonoterapia. Dopo review patologica nell'EORTC 22911 è stato concluso che solo pazienti con PSM beneficiano significativamente di RT adiuvante. In alternativa alla RT adiuvante, può essere considerata la **early salvage RT** alla ripresa di PSA: il trial EORTC 22911 suggerirebbe che la RT di salvataggio, eseguita con PSA <1 ng/ml, sarebbe equivalente alla RT adiuvante. Lo SWOG 8794 ha mostrato un miglioramento della metastasis-free survival dopo RT adiuvante visibile dopo 12 anni: dunque la RT adiuvante potrebbe non essere utile in pazienti con aspettativa di vita <10 anni.
- **HRT ADIUVANTE DOPO RP:** è controversa. Potrebbe aumentare la CSS e la OS in malattia trovata **N+**. **Non** è raccomandata la terapia adiuvante con **bicalutamide**.
- **MARGINI POSITIVI:** sono un fattore di rischio indipendente per la recidiva biochimica. Sono un'indicazione per la **RT adiuvante**.
- **VERY HIGH-RISK (>T3 o N1 o PSA >50 ng/ml):** se non c'è congelamento pelvico né invasione dello sfintere uretrale, in malattia non metastatica, la RP è da un ragionevole primo step di una terapia multimodale. Le 10-yrs CSS sono alte: 90% per PSA 20-50, 85% per PSA 50-100, 79% per PSA >100.
- **METASTASI LINFONODALI:** i pazienti N+ hanno alta recurrence rate e CSS significativamente ridotta. I pazienti con **≤2 LN** positivi sottoposti a linfadenectomia hanno ottima CSS. Pazienti N+ trattati con chirurgia + **RT pelvica adiuvante** + **early adjuvant HRT** hanno CSS del 89% a 5-yrs e 80% a 10-yrs. Inoltre, pazienti trovati N+ intraoperatoriamente hanno CSS buone dopo RP + LND, molto più elevate rispetto ai casi di chirurgia abortita.
- **RECIDIVE LINFONODALI DOPO RP:** la **linfadenectomia di salvataggio** dovrebbe essere considerata all'interno di trials clinici, per attuale evidenza di efficacia.
- **RECIDIVA LOCALE DOPO RT:** la recidiva locale, documentata da ristadiazione e biopsia prostatica (dopo 18 mesi dalla RT), può essere trattata con **RP di salvataggio**, opzione più efficace e durevole, con 5-yrs PFS 66% e 10-yrs CSS 83%. I rischi di incontinenza sono più alti della RP primaria (20% a 1 anno). È essenziale la selezione del paziente: *pazienti motivati, life-expectancy >10 yrs, PSA <10 (meglio 4 ng/ml), GS bioptico post-RT ≤7*.
- **FOLLOW-UP DOPO RP:** controlli del PSA a 1, 3 e 6 mesi, successivamente ogni 6 mesi per 3 anni e infine annualmente. La **recidiva biochimica** è data da 2 valori consecutivi di PSA **≥0.2 ng/ml**. Ci si attende un PSA indosabile entro 3 settimane dalla RP; un PSA che resta elevato è indice di malattia residua o micrometastasi. Un'alta PSA velocity con PSA-DT corto indica metastasi a distanza, mentre un lungo PSA-DT depone per recidiva locale di malattia. Molte linee guida suggeriscono di attendere un PSA 0.4 ng/ml come criterio per candidare il paziente ad un potenziale trattamento di salvataggio. I test includono potenzialmente l'esecuzione di una ristadiazione con eventuale **rebiopsia**, **scintigrafia ossea** e **TC addome**.

#### 4. **RADIOTERAPIA (RT)**

Utilizzata in pazienti con malattia **localizzata** o **localmente avanzata**, aspettativa di vita **>10 anni** e buon PSA, diventa una prima scelta in caso di **controindicazioni all'intervento chirurgico**. La 3D-CRT è il gold standard e la IMRT è sempre più usata. In pazienti ad alto rischio, la **HRT** prima e durante RT (per 3 anni) aumenta la OS.

- **COMPLICANZE DELLA RT:** cistite, ematuria, incontinenza urinaria (5%, rischio di cistite cronica attinica), deficit erettile (il rischio è minore ad un anno rispetto alla NS-RP, ma diventa sovrapponibile a 5 anni), prostatite attinica (2-39%, possibile responsabile del *bouncing* del PSA), proctite (8%), diarrea cronica (3%), subocclusione del piccolo intestino (0.5%). C'è un rischio di tossicità tardiva gastrointestinale e genitourinaria. Si ha un rischio aumentato di neoplasie maligne secondarie del retto e della vescica.
- **HRT CONCOMITANTE/NEOADIUVANTE A RT:** nei pazienti **high-risk** (T3-T4 N0), la **HRT short-term neoadiuvante (2 mesi)** e concomitante a RT aumenta la BFS e CSS, ma è necessario adottare una **HRT long-term adiuvante (3 anni)**, che aumenta la OS.
- **VERY HIGH-RISK (N1, M0):** i pazienti con malattia localizzata, coinvolgimento linfonodale più basso dei LN iliaci, <80 anni e buon performance status possono essere candidabili a **RT pelvica + long-term HRT**, con un impatto favorevole su OS, disease-specific failure, metastatic failure e controllo biochimico (5-yrs PFS 54%).
- **RT ADIUVANTE DOPO RP:** **margini positivi**, estensione extracapsulare **T3**, invasione delle vescicole **T3b**. Tre trials randomizzati (EORTC 22911, SWOG 8794, ARO96-02) hanno suggerito un miglioramento di BFS, metastasis-free survival (SWOG 8794), CSS e OS. Tuttavia, mancano dei trials che comparano RT adiuvante vs early salvage RT. Dopo review patologica nell'EORTC 22911 è stato concluso che solo pazienti con PSM beneficiano significativamente di RT adiuvante. Non c'è evidenza che la early salvage RT sia inferiore alla RT adiuvante.
- **RT DI SALVATAGGIO DOPO RP:** terapia di scelta (70 Gy) in caso di recidiva dopo **RP**, può determinare un controllo di malattia a lungo termine circa nel 50% degli uomini con un aumento di PSA dopo RP, senza evidenza clinica di diffusione metastatica. La RT di salvataggio dovrebbe essere effettuata il più precocemente possibile dal riscontro di **recidiva biochimica**, prima che il PSA superi **0.5 ng/ml**: le recidive locali hanno un'aggressività maggiore rispetto ai tumori primitivi e la persistenza locale di malattia può essere causa significativa di disseminazione metastatica. I migliori candidati sono pazienti con linfonodi negativi al momento della chirurgia, con intervallo libero da ripresa di malattia di almeno 1 anno.
- **FOLLOW-UP DOPO RT (criteri di Phoenix):** la recidiva biochimica dopo RT è data da un aumento di **2 ng/ml** dal PSA-nadir post-RT; il PSA cala lentamente, fino a **18 mesi** dal termine della RT. Un **PSA nadir <0.5 ng/ml** è associato con una buona prognosi. Dopo ripresa di malattia dopo RT, occorre ristadiare il paziente in base al rischio e all'età (scintigrafia ossea, TC addome). Si possono considerare prostatectomia di salvataggio, brachiterapia di salvataggio o crioterapia di salvataggio.

## 5. BRACHITERAPIA (BRT)

Consiste nel posizionamento transperineale ecoguidato di semi di materiale radioattivo; la procedura viene eseguita in anestesia spinale e il paziente è dimesso dopo un ricovero di 2 giorni. Le indicazioni sono **cT1c-T2a** (malattia confinata e monolobare), **GS ≤6, PSA ≤10 ng/ml, ≤50%** cores interessati alla biopsia, volume prostatico **≤50 cc**, IPSS ≤12. Pazienti a basso rischio sono i più adatti. In questi casi, la HRT neoadiuvante o adiuvante non hanno indicazione. 5-yr e 10-yr RFS: 71-93% e 65-85%.

- **CONTROINDICAZIONI DELLA BRT:** interferenza dell'arco pubico, aspettativa di vita >5 anni, controindicazioni anestesologiche, TURP nei precedenti 6 mesi, precedente irradiazione pelvica, metastasi a distanza.
- **COMPLICANZE DELLA BRT:** ritenzione urinaria (1.5-22%), sintomi irritativi, TURP (fino all'8%), incontinenza urinaria (0-19%), proctiti di grado II/III (5-21%) con rischio di fistole rettali, deficit erettile (40%).
- **INTERMEDIATE/HIGH-RISK:** in tali casi, si può considerare l'uso di brachiterapia in associazione con **RT esterna** supplementare o **HRT neoadiuvante** per 3-6 mesi.
- **BRACHITERAPIA DI SALVATAGGIO:** si può considerare in caso di recidiva locale dopo RT come alternativa alla RP, se questa non è attuabile.

## 6. HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU)

La HIFU utilizza ultrasuoni per individuare ed ablate il tumore prostatico, generando lesioni sequenziali per mezzo di necrosi coagulativa indotta da calore (>65°C) e cavitazione. L'energia è trasmessa usando una sonda transrettale sotto anestesia generale o spinale. La parete rettale viene raffreddata grazie alla circolazione di un liquido refrigerante.

- **INDICAZIONI A HIFU:** le indicazioni possono riguardare pazienti **>70 anni**, con malattia clinicamente localizzata a rischio basso/intermedio (**T1-T2cN0**), **GS ≤7, PSA ≤20 ng/ml**, volume prostatico **≤40 cc**, in particolare se non idonei a terapia radicale, come alternativa alla sorveglianza attiva. La HIFU può anche essere indicata in casi di **recidiva ecograficamente visibile dopo chirurgia** (con biopsia positiva) e **recidiva dopo RT** (con biopsia positiva e PET-colina negativa). È una metodica ancora sperimentale. Attualmente la PFS si attesta a 63-87% (proiezioni a 3-yr e 5-yr),
- **CONTROINDICAZIONI A HIFU:** *ASSOLUTE:* pregressa brachiterapia, malattie infiammatorie dell'ano-retto, stenosi anali. *RELATIVE:* volume prostatico >50 cc (necessaria TURP pre-HIFU) e presenza di voluminose calcificazioni prostatiche (necessaria TURP pre-HIFU).
- **COMPLICANZE DI HIFU:** ritenzione urinaria (molto comune), stress incontinenza (12%), deficit erettile (55-70%), stenosi del collo vescicale, ustioni del retto, fistole retto-uretrali (le sonde più recenti hanno introdotto misure di sicurezza, quali il raffreddamento rettale).
- **FOLLOW-UP DOPO HIFU (criteri di Phoenix):** il PSA nadir è raggiunto entro i 18 mesi. La FDA negli USA utilizza un PSA **≥0.5 ng/ml** per definire la recidiva biochimica; secondo i criteri di Phoenix, si è anche considerata la recidiva biochimica come **PSA nadir +2 ng/ml**.

## 7. ORMONOTERAPIA (HRT)

La terapia ormonale è indicata nel trattamento della malattia **metastatica N+ e M+** e negli **high-risk** localizzati o localmente avanzati in associazione alla **RT**. Il testicolo è la principale fonte di androgeni; solo il 5-10% degli androgeni viene prodotto dalla biosintesi surrenalica. La deprivazione ormonale (**ADT**) consiste in qualunque trattamento che sopprima l'attività androgena, sia mediante soppressione della secrezione di androgeni circolanti (**castrazione chirurgica o medica**) sia mediante inibizione dell'azione di androgeni circolanti a livello del loro recettore (**anti-androgeni**). Questi due metodi possono essere associati nel blocco totale (**CAB**). Il livello di castrazione del testosterone è attualmente **<20 ng/dl**.

In **malattia localizzata** la HRT esclusiva è associata a minore 10-yr CSS rispetto al trattamento conservativo; tale terapia potrebbe essere riservata a casi di tumori con PSA >25 ng/ml e PSA-DT <1 anno, con aspettativa di vita troppo breve per un trattamento radicale curativo.

In **malattia high-risk ad alto rischio di progressione** non adatta a terapia radicale si può considerare la immediata terapia con antiandrogeno (bicalutamide 150 mg/die), in particolare se PSA **>50 ng/ml** o PSA-DT **<1 anno**. Alternativamente, la terapia ormonale può essere rimandata fino alla progressione metastatica, poiché non c'è vantaggio di sopravvivenza rispetto alla HRT precoce.

In **malattia metastatica** la HRT pallia i sintomi quali dolore osseo e riduce i rischi di gravi complicanze (ostruzione ureterale, compressione midollare, metastasi extra-scheletriche). Non aumenta tuttavia la sopravvivenza. In caso di **N+** con PSA basso o stabile dopo RP, può essere plausibile rimandare la HRT alla elevazione del PSA. In tal caso, prolunga PFS e OS. In caso di **M1**, la sopravvivenza mediana è 2 anni. La HRT differita è possibile solo in pazienti asintomatici che rifiutano con forza gli effetti collaterali da HRT.

**OUTCOME:** la OS mediana nei **M1** varia tra **28 e 53 mesi**; solo il 7% dei pazienti metastatici ormonotrattati è vivo a 10 anni. Nei **M0** localmente avanzati la OS mediana spesso supera i **10 anni**.

- **ORCHIECTOMIA SUBCAPSULARE BILATERALE:** la tecnica subcapsulare conserva l'albuginea e l'epididimo. Consente il rapidissimo abbattimento dei livelli di testosterone, entro **12 ore**. È tuttavia invasiva ed irreversibile.
- **ANALOGHI LHRH:** **leuprorelina** [ELIGARD, ENANTONE], **goserelina** [ZOLADEX], triptorelina [DECAPEPTYL], **buserelina** [SUPREFACT], **histrelina** [VANTAS]. Inibiscono il rilascio di LH a livello centrale.

**TESTOSTERONE FLARE-UP:** l'iniziale somministrazione può causare un surge di LH e FSH con **testosterone flare-up** che dura circa 1 settimana e che può causare *dolori ossei, ritenzione urinaria acuta ed eventi cardiovascolari fatali* per via dell'ipercoagulabilità del sangue; tale rischio è ridotto dalla concomitante somministrazione di **antiandrogeni**, da iniziare il giorno dell'iniezione depot di LHRH e proseguire per **2 settimane**. I livelli di castrazione di testosterone (**<20 ng/dl**) sono raggiunti entro **2-4 settimane**, ma il 15% dei pazienti non li raggiunge. Se il testosterone resta elevato, un cambio di HRT è indicato se il PSA risale.

**POSOLOGIA:** 1 fl SC ogni mese, ogni 3 mesi o ogni 6 mesi, a seconda del dosaggio. L'impianto depot di histrelina dura 12 mesi.

**EFFETTI COLLATERALI:** perdita di libido e funzione sessuale, hot flushes (a 3 mesi dalla HRT), fratture ossee patologiche (aumentato turnover osseo), osteoporosi, obesità, sarcopenia, alterazioni lipidiche, resistenza insulinica, sindrome metabolica, diabete, malattie cardiovascolari (irrigidimento vasale, aterosclerosi), diminuita velocità dei processi mentali, depressione del tono dell'umore. L'osteoporosi durante HRT può essere trattata con **bifosfonati**, raccomandati in caso di bassa densità minerale ossea di baseline. Gli antidepressivi quali la **venlafaxina** o **sertralina** sono utili per hot flushing e depressione del tono dell'umore.

- **ANTAGONISTI LHRH:** **abarelix** [PLENAXIS], **degarelix** [FIRMAGON]. Abbattono i livelli di testosterone **senza flare**. L'abarelix è però associato con reazioni di ipersensibilità mediata da istamina (3.7%); è indicato solo in PCa metastatico e sintomatico. Il degarelix ottiene livelli di castrazione al 3° giorno. È indicato per il trattamento di malattia avanzata ormono-dipendente.

*POSOLOGIA DEGARELIX:* starting dose: 2 fl SC 120 mg; mantenimento: 1 fl/mese SC 80 mg.

- **ANTIANDROGENI STEROIDEI:** **ciproterone acetato** [ANDROCUR]. Agente orale con proprietà antiandrogena recettoriale, antigonadotropa ed inibitoria dell'attività surrenalica. È indicato per il trattamento palliativo long-term quando gli altri HRT sono controindicati.

*EFFETTI COLLATERALI:* diminuzione della libido, impotenza.

- **ANTIANDROGENI NON STEROIDEI:** **bicalutamide** [CASODEX], **flutamide** [FLUTAMIDE], **nilutamide**. Agenti orali che bloccano il recettore per testosterone e diidrotestosterone. Vengono usati durante le prime **2 settimane** dalla somministrazione di LHRH analogo per prevenire il flare-up.

*BICALUTAMIDE [CASODEX 150 mg/die]:* la monoterapia può essere usata in malattia localmente avanzata (M0) ad alto rischio di progressione (miglioramento della PFS), non sottoponibile ad altre terapie, e in casi ben selezionati e ben informati M1 a basso PSA. Deve essere evitata in malattia localizzata (mortalità più elevata nel gruppo trattato con bicalutamide vs placebo). Il suo uso adiuvante dopo RT in PCa localmente avanzato deve essere visto con cautela. La monoterapia preserva libido, performance fisica e densità minerale ossea. Può causare cardiotoxicità, la flutamide epatotossicità, diarrea e nausea.

*NILUTAMIDE [100 mg 3 volte al dì]:* non ha licenza per monoterapia. Ha mostrato interessanti risultati come HRT 2° linea in HRPC. Può causare disturbi visivi, epatotossicità, polmonite interstiziale.

*FLUTAMIDE [250 mg 3 volte al dì]:* è un pro farmaco dall'emivita di 5-6 ore. Può causare epatotossicità, nausea e diarrea.

*EFFETTI COLLATERALI:* ginecomastia, mastodinia, hot flushes. Consentita tuttavia la potenza sessuale. La ginecomastia può essere trattata con **anti-estrogeni**, **RT** o **chirurgia**.

- **BLOCCO ANDROGENICO TOTALE (BAT):** l'associazione di LHRH analoghi ed antiandrogeni blocca produzione di testosterone e conversione in DHT degli androgeni surrenalici circolanti. A 5 anni, tuttavia, il BAT fornisce solo un modesto (<5%) vantaggio di sopravvivenza. Si associa, in compenso, ad aumento di eventi avversi e diminuita QOL.

- **HRT A INTERMITTENZA:** non si associa a stato prolungato di ormono-sensibilità, né aumentata sopravvivenza. Tuttavia, migliora la QoL, la funzione sessuale, il quadro osseo e metabolico. La ripresa di testosterone si ha nella maggior parte degli studi. La HRT viene sospesa in assenza di segni di progressione clinica, con PSA nadir **<1 ng/ml**, obiettivo raggiungibile dopo almeno 3 mesi di HRT in malattia non metastatica e 8 mesi in malattia metastatica. La HRT va ripresa in caso di progressione clinica o al raggiungimento di una soglia di PSA, tipicamente **4 ng/ml** in malattia non-metastatica e **10-15 ng/ml** in malattia metastatica. Pare che l'aggiunta della **finasteride** possa prolungare il periodo off.

**Table 18: Indications for hormonal therapy**

<b>Hormonal therapy Indications for castration</b>	<b>Benefits</b>	<b>LE</b>
M1 symptomatic	To palliate symptoms and to reduce the risk for potentially catastrophic sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction, extraskelatal metastasis)	1
	Even without a controlled randomised trial, this is the standard of care and must be applied and considered as level 1 evidence	1
M1 asymptomatic	Immediate castration to defer progression to a symptomatic stage and prevent serious disease progression-related complications (114)	1b
	An active clinical surveillance protocol might be an acceptable option in clearly informed patients if survival is the main objective	3
N+	Immediate castration to prolong PFS and even OS (116)	1b
	Might be questioned in single micrometastasis after extended lymph node dissection and radical prostatectomy (124)	3
Locally advanced M0	Immediate castration to improve cancer-free survival	1b
• Locally advanced disease treated with radiotherapy	High-risk d'Amico: combined and prolonged ADT	1
	Intermediate-risk d'Amico	1b
	– If low dose (< 75 Gy) radiotherapy: 6 months of ADT – If high dose (> 75 Gy) radiotherapy: ADT questionable	2
• Locally advanced asymptomatic unfit for local definitive treatment	Limited OS improvement not related to a CSS benefit (119)	1
<b>Anti-androgens</b>		
Short-term administration	To reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon in patients with advanced metastatic disease who are to receive an LHRH agonist (125,126)	1b
Non-steroidal anti-androgen monotherapy	Primary monotherapy as an alternative to castration in patients with locally advanced PCa (T3-4, any N, or any T)	2
	No place in localised disease as a single-treatment modality	
	Combined with radiotherapy: no clear recommendation is possible at the present time	
	Combined with radical prostatectomy: no place so far in an adjuvant setting	

## FOLLOW-UP DOPO RP o RT

Circa il 27-53% dei pazienti sottoposti a RT o RP svilupperanno recidiva entro 10 anni, e il 16-35% riceverà una terapia di seconda linea entro 5 anni.

**Table 5 – Guidelines for follow-up after primary treatment with curative intent**

	GR
• In asymptomatic patients, a disease-specific history and a serum PSA measurement supplemented by DRE are the recommended tests for routine follow-up. These should be performed at 3, 6, and 12 mo after treatment, then every 6 mo until 3 yr, and then annually.	B
• After radical prostatectomy, a serum PSA level >0.2 ng/ml can be associated with residual or recurrent disease.	B
• After radiation therapy, a rising PSA level >2 ng/ml above the nadir PSA, rather than a specific threshold value, is the most reliable sign of persistent or recurrent disease.	B
• Both a palpable nodule and a rising serum PSA level can be signs of local disease recurrence.	B
• Detection of local recurrence by TRUS and biopsy is only recommended if it will affect the treatment plan. In most cases TRUS and biopsy are not necessary before second-line therapy.	B
• Metastasis may be detected by pelvic CT/MRI or bone scan. In asymptomatic patients, these examinations may be omitted if the serum PSA level is <20 ng/ml, but data on this topic are sparse.	C
• Routine bone scans and other imaging studies are not recommended in asymptomatic patients. If a patient has bone pain, a bone scan should be considered irrespective of the serum PSA level.	B

CT = computed tomography; DRE = digital rectal examination; GR = grade of recommendation; MRI = magnetic resonance imaging; PSA = prostate-specific antigen; TRUS = transrectal ultrasound.

- MONITORAGGIO PSA:** la recidiva biochimica precede quasi sempre la recidiva clinica, a volte dopo anni. Occorre che un singolo rilevamento di PSA alto sia riconfermato. Il PSA viene dosato **a 1 mese e a 3 mesi** dall'intervento, poi **ogni 6 mesi** per 3 anni e infine **ogni anno**.

  - **Recidiva biochimica dopo RP:** 2 valori consecutivi **≥0.2 ng/ml**. Ci si attende che il PSA sia indosabile entro **6 settimane** dalla RP. Un PSA che resta elevato è indice di micrometastasi o malattia residua. Un'alta PSA velocity con PSA-DT ≤4 mesi indica *mestastasi a distanza*, mentre un PSA-DT ≥12 mesi depone per *recidiva locale di malattia*. Molte linee guida suggeriscono di attendere un PSA 0.4 ng/ml come criterio per candidare il paziente ad un potenziale trattamento di salvataggio.
  - **Recidiva biochimica dopo RT:** un aumento di **2 ng/ml** dal PSA-nadir post-trattamento (**criteri di Phoenix**). I livelli di PSA cadono lentamente dopo RT, fino a **18 mesi** dopo il termine della RT; un PSA nadir **<0.5 ng/ml** è associato con una buona prognosi. Dopo ripresa di malattia dopo RT, occorre ristadiare il paziente in base al rischio e all'età. Occorre una biopsia per confermare la recidiva. Si possono considerare *prostatectomia di salvataggio, brachiterapia di salvataggio o crioterapia di salvataggio*.
  - **Recidiva biochimica dopo crioterapia o HIFU:** un aumento di **1 ng/ml** dal PSA-nadir post-trattamento è generalmente accettato come cut-off. Occorre aspettare almeno 3 mesi. La biopsia conferma la recidiva.
- ESPLORAZIONE RETTALE:** valuta presenza di recidiva locale.
- BIOPSIA:** valuta un'eventuale recidiva locale. La biopsia dell'anastomosi dopo **RP** non è raccomandata in uomini con PSA in risalita ma <1 ng/ml. Dopo **RT**, la recidiva locale è documentata da una biopsia positiva **>18 mesi** dalla RT, indicata solo per pazienti indirizzabili a secondo intervento curativo.
- SCINTIGRAFIA OSSEA:** non è raccomandata di routine, può essere indicata in casi di pazienti con PSA **>20 ng/ml** o sintomi di possibili metastasi ossee (anche se il PSA non è dosabile!!).
- TC ADDOME:** non è raccomandata di routine, si può usare selettivamente dopo recidiva biochimica per valutare il trattamento. Ha valore diagnostico se PSA **>20 ng/ml** o PSA velocity >2 ng/ml/yr.
- PET COLINA:** l'uptake di <sup>11</sup>C-colina non è del tutto specifico! Ha alta sensibilità e specificità nell'individuare recidive locali con PSA **>1 ng/ml**. È però meno affidabile per scovare metastasi linfonodali, soprattutto con PSA <1 ng/ml.

## -MANAGEMENT DEL PSA RELAPSE DOPO RP

- **RECIDIVE LOCALI**: sono trattate meglio con **RT di salvataggio** 64-66 Gy con PSA **<1.5 ng/ml**, con beneficio in 5-yrs BFS e OS. Meglio se la RT viene effettuata con PSA **<0.5 ng/ml**.
- **RECIDIVE LINFONODALI**: la **linfadenectomia di salvataggio**, dopo PET/TC di conferma, ha un basso livello di evidenza: solo pochi pazienti mostrano una duratura risposta di PSA. Tale procedura deve per ora essere considerata solo all'interno di trials clinici. In alternativa, si adotta una **HRT**. Ritardare la HRT in pazienti N+ dopo RP pare non compromettere significativamente la sopravvivenza.
- **RECIDIVE SISTEMICHE**: sono preannunciate con 80% di accuratezza da recidiva biochimica <1 anno, PSA-DT 4-6 mesi, GS 8-10 e pT3b, pT4a. La recidiva biochimica indicativa di recidiva sistemica è trattata meglio con **HRT precoce**, che porta a una diminuita incidenza di metastasi cliniche in caso di fattori prognostici avversi. Si possono utilizzare sia **LHRH analoghi**. La **bicalutamide** si può utilizzare ma con risultati inferiori sulla progressione di malattia.

## MANAGEMENT DEL PSA RELAPSE DOPO RT

- **RECIDIVE LOCALI**: devono essere valutate mediante **ristadiazione** (tipicamente PET/TC, dal momento che scintigrafia ossea e TC sono utili solo se PSA >20) e re-biopsia. La MRI endorettale può essere una parte utile del work-up diagnostico in uomini con PSA relapse dopo RT. Possono essere trattate con **RP di salvataggio** in pazienti altamente selezionati, con poche comorbidità, aspettativa di vita >10 anni, malattia localizzata T2, Gleason ≤7, PSA <10 ng/ml (meglio <4), PSA-DT >12 mesi. La chirurgia, in tali casi, può essere un'opzione anche dopo brachiterapia. C'è un maggiore rischio di complicanze post-operatorie, a partire dal rischio di incontinenza urinaria. La **crioterapia di salvataggio** ha mostrato outcomes comparabili alla RP, pur con inferiore follow-up. Un'altra alternativa è offerta dalla **brachiterapia di salvataggio** come alternativa alla chirurgia in pazienti non adatti. Le complicanze riportate sono però importanti: incontinenza (27%), rischio di ritenzione urinaria acuta (14%), ulcere rettali (4%). Un'altra alternativa può essere la **HIFU**, benché sperimentale. Si rischiano soprattutto incontinenza e fistole retto-uretrali.
- **RECIDIVE SISTEMICHE**: sono trattate con **HRT**.

## 16.7 Guidelines for second-line therapy after treatment with curative intent

		GR
Presumed local failure after radical prostatectomy	Patients with presumed local failure only may be candidates for salvage radiotherapy. This should be given with at least 64-66 Gy and preferably before PSA has risen above 0.5 ng/mL. Other patients are best offered a period of active surveillance (active monitoring), with possible hormonal therapy later on.	B
Presumed local failure after radiotherapy	Selected patients may be candidates for salvage radical prostatectomy and they should be informed about the high risk of complications, such as incontinence and erectile dysfunction. Salvage prostatectomy should only be performed in experienced centres.	C
	Cryosurgical ablation of the prostate represents another local treatment option in patients not suitable for surgery.	
	Other patients are best offered a period of active surveillance (active monitoring), with possible hormonal therapy later on.	
Presumed distant failure	There is some evidence that early hormonal therapy may be of benefit in distant (+/- local) failure delaying progression, and possibly achieving a survival benefit in comparison with delayed therapy. The results are controversial. Local therapy is not recommended except for palliative reasons.	B

## FOLLOW-UP DOPO ORMONOTERAPIA

1. **MONITORAGGIO PSA:** i pazienti dovrebbero essere valutati dopo **3 e 6 mesi** dall'inizio del trattamento e successivamente ogni **6 mesi**. La progressione clinica di malattia (solitamente dolore osseo) avviene dopo un intervallo di circa 12-18 mesi di trattamento in pazienti M1. Si può anche avere con normali livelli di PSA. È opportuno dosare anche **Hb, fosfatasi alcalina, creatinina e funzionalità epatica**.
2. **MONITORAGGIO TESTOSTERONE:** deve essere misurato a **1 mese** dall'inizio della HRT e successivamente ogni **6 mesi**, o comunque in caso di rialzo del PSA, per confermare lo stato di ormono-refrattarietà. Il livello di castrazione è **<20 ng/dl**. Si possono avere surges di testosterone durante la terapia long-term, dopo ri-somministrazione del LHRH analogo; si possono avere anche in qualsiasi momento del trattamento (**breakthrough responses**), nel 2-13% dei casi. In tal caso si può tentare lo switch a un altro LHRH analogo, o l'orchietomia.
3. **SCINTIGRAFIA OSSEA:** controlli periodici non sono raccomandati di routine in pazienti asintomatici. È opportuno controllare periodicamente la densità minerale ossea. La **RM** può essere utile per valutare le metastasi ossee della colonna.

## CASTRATION REFRACTORY PROSTATE CANCER (CRPC)

I CRPC indicano neoplasie che recidivano dopo iniziale HRT, ma pur sempre ormono-sensibili. I CRPC sono definiti come:

- Livelli di testosterone di castrazione: **<20 ng/dl**
- **3** aumenti consecutivi di PSA, che risultano in un aumento del 50% sopra il nadir, con PSA **>2 ng/ml**
- Sospensione della terapia antiandrogena con bicalutamide per almeno 6 settimane in caso di BAT (1/3 dei pazienti risponde, con calo di PSA >50%, per una durata media di risposta di 4 mesi).
- Progressione di PSA o di malattia (lesioni ossee o sistemiche) nonostante manipolazioni ormonali

Patient characteristics	Estimated mean survival
<i>Asymptomatic PSA</i>	
• No metastases	24-27 months
• Minimal metastases	16-18 months
• Extensive metastases	9-12 months
<i>Symptomatic PSA</i>	
• Minimal metastases	14-16 months
• Extensive metastases	9-12 months

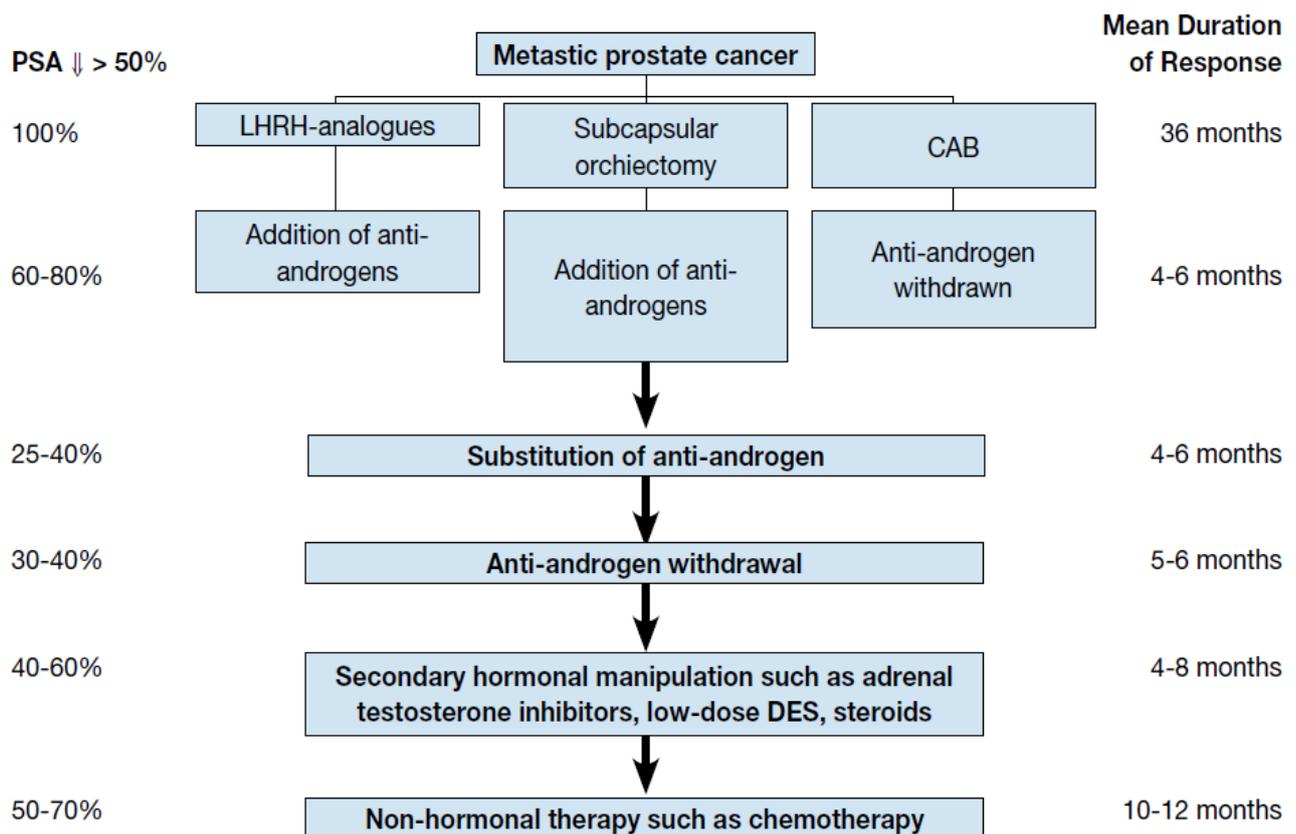
## MANAGEMENT DEL CRPC

- **PROSEGUIRE HRT**: proseguire la terapia con **LHRH analoghi** pare avere benefici di sopravvivenza, benché modesti, dal momento che non esisterebbero tumori completamente ormonorefrattari.
- **AGGIUNGERE ANTIANDROGENI**: causa una diminuzione di PSA solo in pochi pazienti.
- **ANTIANDROGEN WITHDRAWAL**: circa 1/3 dei pazienti risponde (decremento >50% del PSA), con durata mediana di circa 4 mesi.
- **KETOCONAZOLO**: l'inibizione della steroidogenesi surrenalica (10% degli androgeni circolanti), in aggiunta all'antiandrogen withdrawal, ha portato risposte di PSA significativamente aumentate, con un tempo più lungo alla progressione del PSA.
- **MDV3100**: nuovo antiandrogeno in studio (fase III), blocca anche il trasferimento di AR al nucleo, dunque non ha attività agonist-like.
- **ABIRATERONE ACETATO**: nuovo inibitore CYP17, in studio (fase III) come pre- o post-docetaxel.

## CHEMIOTERAPIA

È opportuno iniziare subito la CT in CRPC metastatici con buon performance status.

- **DOCETAXEL: 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane**. Ha mostrato un significativo beneficio di sopravvivenza in pazienti con PCa metastatico candidabili per terapia citotossica. Può causare neutropenia di grado 3-4 nel 32% dei soggetti trattati. In pazienti recidivi dopo precedente risposta al docetaxel, il docetaxel può essere tentato come 2° linea.
- **MITOXANTRONE + PREDNISONE**: in metastasi ossee sintomatiche, è una valida alternativa al docetaxel.
- **CABAZITAXEL, ABIRATERONE**: terapia di 2° linea dopo fallimento di docetaxel.



## TRATTAMENTO PALLIATIVO DEL CRPR

Il dolore cronico nel K prostata avanzato è presente nel 30-50%, arrivando al 90% in fase terminale.

### DOLORE DOVUTO ALL'INVASIONE DI TESSUTI LOCO-REGIONALI

1. **Ostruzione delle basse vie urinarie e della vescica:** stranguria, ritenzione urinaria acuta. Possibili opzioni di trattamento sono il catetere sovrapubico, HRT in caso di malattia avanzata o TURP.
2. **Ostruzione degli ureteri:** da compressione o infiltrazione all'interno della piccola pelvi. Meno comunemente più prossimale, da metastasi retroperitoneali. Esita in idronefrosi bilaterale e conseguente insufficienza renale. In fase terminale è bene drenare un'idronefrosi sintomatica immediatamente e drenare solo un rene (il migliore) in pazienti asintomatici.
3. **Linfedema:** pazienti con massa prostatica enorme e/o metastasi ai linfonodi pelvici molto spesso presentano linfedema degli arti inferiori, il cui trattamento consta in tecniche fisiatriche che includono l'uso di *bende elastiche, calze compressive o pressoterapia*.
4. **Occlusione intestinale:** da ostruzione loco-regionale del retto o secondario del peritoneo. In caso di ostruzione meccanica è indicata la chirurgia. In caso di ileo paralitico da infiltrazione tumorale dei plessi nervosi o secondario ad analgesici è indicato l'uso di lassativi per migliorare la motilità intestinale e ridurre il dolore.

### DOLORE DOVUTO ALLE METASTASI

1. **Metastasi ossee:** causa più comune di dolore cronico, anche se più del 25% dei pazienti con metastasi ossee è libero da dolore. Il trattamento dei pazienti con metastasi ossee mira a controllare il dolore (analgesici) e prevenire le complicanze scheletriche (bifosfonati, RT, vertebroplastica).
  - **RT:** remissione del dolore nell'80% dei casi, con trattamento anche in dose singola.
  - **RT metabolica:** usa radioisotopi beta-emittenti ad alto tropismo osseo. Remissione del dolore nel 70% dei casi, con durata dell'effetto antalgico di 5-18 settimane.
  - **Bifosfonati:** modesta riduzione di eventi scheletrici (fratture patologiche, progressione di metastasi ossee, osteoporosi). Occorre una visita dentistica per il consenso al trattamento, dato il rischio di *necrosi mandibolare*. Si può usare lo **ZOLEDRONATO [ZOMETA]**, 4 mg EV in 15' ogni 28 gg.
2. **Compressione midollare:** <10%, da collasso di un corpo vertebrale o per compressione da una massa extradurale. La terapia consta di corticosteroidi per ridurre l'edema, decompressione chirurgica e RT.
3. **Metastasi epatiche:** causa comune di dolore severo in ipocondrio; trattate con corticosteroidi ed analgesici.

### DOLORE DOVUTO AI TRATTAMENTI

1. **Dolore acuto associato ad HRT:** tumor flare da LHRH analoghi (esacerbazione di dolore osseo, ritenzione urinaria, compressione midollare), si cerca di evitare con la somministrazione di antiandrogeni prima o concomitante con LHRH analogo.
2. **Dolore cronico associato ad HRT:** ginecomastia, complicanza comune della terapia androgenica, rara nei pazienti trattati con LHRH analoghi. Si può trattare con RT sulla mammella in caso di mastodinia concomitante.

## NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (NMIBC)

Il carcinoma di vescica è il tumore più frequente del tratto urinario. Nel mondo, l'incidenza standardizzata per età è 10:100.000 nell'uomo e 2.5:100.000 nella donna. Rappresenta il 6.6% dei tumori nell'uomo (4.1% delle morti per cancro) e il 2.1% nella donna (1.8%), con un rapporto **M:F = 3.8:1**. L'età media alla diagnosi è **65** anni; il 75-85% è NMIBC alla diagnosi, confinato alla mucosa (Ta, CIS) o sottomucosa (T1). Circa un terzo dei pazienti con malattia muscolo-invasiva ha metastasi non diagnosticate al momento del trattamento del tumore primitivo, mentre il 25% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale risulta N+.

Il **CIS**, lesione piatta e non invasiva della mucosa vescicale, ha un alto rischio di progressione a carcinoma infiltrante (**20-80%**). La sua prognosi è pessima, se non trattato, ed è annoverato tra le statistiche dei tumori infiltranti. Il CIS può essere adiacente o associato ad un carcinoma invasivo (**CIS secondario**); molto meno frequentemente (1-3%), il carcinoma è assente ed il CIS si associa con una lesione displastica (**CIS primario**).

### FATTORI DI RISCHIO

- **Fumo di sigaretta**: è responsabile del 50-60% dei casi nel maschio e del 20-30% nella donna (**RR 3:1** rispetto ai non-fumatori). Sono responsabili le  $\alpha$ - e  $\beta$ -naftilamine e altre sostanze secrete nelle urine. In coloro che smettono di fumare si registra un'immediata diminuzione del rischio.
- **Esposizione lavorativa a sostanze chimiche**: è causa del 20-25% dei casi. Sono a rischio i lavoratori nelle industrie chimiche (ferro, alluminio), di coloranti, della gomma, del petrolio, del cuoio e della stampa. I carcinogeni sono derivati del *benzene* e *arilamine*: *benzidina*,  $\beta$ -naftilamine, *4-aminobifenile*, *anilina*, *o-toluidina*. La fluorazione e la clorazione dell'acqua, nonché la sua contaminazione da composti arsenicati, appare un fattore di rischio debole per il carcinoma vescicale.
- **Ciclofosfamide**: i pazienti esposti a questo antitumorale (Cytoxan) sono a rischio aumentato, con una latenza di 6-13 anni.
- **Radioterapia esterna**: **RR 2-4** in pazienti radiotrattate per neoplasie ginecologiche. Richiede un lungo tempo per svilupparsi.
- **Infezioni urinarie croniche**: il traumatismo indotto da infezioni croniche, così come la calcolosi vescicale, aumenta il rischio di sviluppare il carcinoma a cellule squamose.
- **Schistosomiasi (bilharzia)**: Africa, Asia, Sud America, e Caraibi sono regioni endemiche per questo parassita. Si ha un **RR 5** di sviluppare il carcinoma a cellule squamose.
- **Genere**: le donne hanno maggiore probabilità di avere una diagnosi di malattia muscolo-invasiva (85% vs. 51%).
- **Alterazioni genetiche**: la perdita di materiale genetico sul cromosoma **9** potrebbe essere un evento precoce nello sviluppo del cancro di vescica; delezioni del **17**, su cui è mappato il gene **p53**, sono trovate nel 60% dei tumori invasivi.

## ANATOMIA PATOLOGICA

### 1. CARCINOMA A CELLULE TRANSIZIONALI (TCC)

**90%**. Appare tipicamente come una vegetazione pedunculata, esofitica; meno comunemente è sessile o ulcerato, con un rischio maggiore di essere invasivo. Il CIS si può presentare come una zona piatta di epitelio anaplastico, tipicamente con aspetto vellutato; le cellule contengono grossi nuclei ipercromatici.

- **Rara. VARIANTE NESTED-CELL**

Variante *molto aggressiva* di tumore uroteliale, rara, a volte confusa con cistite cistica. Deve essere considerata alla stregua di un T2-T3: **early cystectomy!**

- **Rara. VARIANTE PLASMOCITOIDE**

Variante rara, ha mostrato un comportamento *aggressivo* nei casi finora descritti.

- **Rara. CARCINOMA MICROPAPILLARE**

Similarità istologiche al carcinoma dell'ovaio. Variante rara, mostra *prognosi infausta* e stadio avanzato alla diagnosi. Risponde poco alla terapia intravesicale, tanto da raccomandare subito la cistectomia radicale.

- **Rara. CARCINOMA LINFOEPITELIOMA-SIMILE**

Pare avere una *prognosi favorevole* e buona risposta alla chemioterapia.

### 2. CARCINOMA A CELLULE NON-TRANSIZIONALI

- **<2%. ADENOCARCINOMA.**

Gli adenocarcinomi primitivi possono essere preceduti da *cistite* e *metaplasia*. Sono muco-secerenti e possono avere patterns glandulari, colloidali o ad anello con castone. Mentre gli adenocarcinomi primitivi spesso sorgono sul pavimento della vescica, quelli che originano dall'uraco sorgono sulla cupola. I tumori uracali possono essere trattati con cistectomia parziale e resezione dei legamenti uracali e dell'ombelico. Sono spesso localizzati alla diagnosi, ma l'*invasione muscolare* è tipicamente presente. Nonostante il trattamento aggressivo, la sopravvivenza a 5 anni è **<40%**.

- **2.7%. CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE.**

Si associa spesso a *infezioni urinarie croniche*, *calcoli vescicali* o *catetere a permanenza*. Si associa anche alla schistosomiasi (bilharziosi) da *Schistosoma haematobium*, parassitosi frequente in Egitto, parti dell'Africa, dell'Asia e del Sud America. Questi tumori sono spesso nodulari e *invasivi* alla diagnosi. Sono neoplasie poco differenziate composte da cellule poligonali, con epitelio cheratinizzato. La chirurgia è il trattamento indicato. Segno tipico di recidiva è la recidiva locale. Rispondono poco a CT e RT.

- **<2%. TUMORI NEUROENDOCRINI DI VESCICA**

I tumori non differenziati con caratteristiche *neuroendocrine*, così come i carcinomi *a piccole cellule*, sono molto aggressivi e tendono a presentarsi con metastasi. L'analisi immunohistochimica mostra positività a *cromogranina A* e *sinaptofisina*. Molto rari sono i carcinomi neuroendocrini *a grandi cellule*. È indicato un trattamento multimodale per queste neoplasie, con **CT neoadiuvante!**

- **4-6%. CARCINOMI MISTI.**

Sono composti da una combinazione di patterns transizionale, ghiandolare, squamoso o non differenziato. La maggior parte è grande e infiltrante alla diagnosi.

### **3. TUMORI MOLTO RARI**

I tumori rari epiteliali includono: *adenomi villosi, tumori carcinoidi, carcinosarcomi, melanomi*. I tumori rari non epiteliali includono *feocromocitomi, linfomi, coriocarcinomi* e vari tumori *mesenchimali*.

### **4. METASTASI VESCICALI**

I tumori di *prostata, cervice* e *retto* possono coinvolgere la vescica come estensione diretta. Le più comuni metastasi, in ordine di incidenza, provengono da: 1. MELANOMA; 2. LINFOMA; 3. STOMACO; 4. MAMMELLA; 5. RENE; 6. POLMONE; 7. FEGATO.

## DIAGNOSI

### 1. SINTOMI

L'**ematuria** capricciosa e monosintomatica, con eventuale rinforzo al termine della minzione, è il sintomo fondamentale di presentazione (85-90%). Può essere macro- o microematuria (>3 RBC in 2 campioni su 3). **Sintomi irritativi, disuria o urgenza minzionale** fanno sospettare un CIS. Dolore pelvico, dolore al fianco o sintomi da ostruzione ureterale si possono trovare nei casi di malattia avanzata. L'esame obiettivo dovrebbe includere la **palpazione bimanuale** rettale e vaginale, per escludere masse pelviche palpabili.

### 2. ESAME URINE E CITOLOGIA URINARIA

La citologia urinaria è caratterizzata da **alta specificità** (>95%) ma bassa sensibilità per i low-grade (20%), buona solamente nei CIS (>90%) e negli high-grade (80-90%). Una sua negatività, tuttavia, non esclude la presenza di un tumore. La positività può indicare la presenza di un tumore uroteliale in qualsiasi parte del tratto urinario. È stata dimostrata una sensibilità del 70% e una specificità del 99% per il CIS. Le urine della notte non sono adatte (citolisi); deve essere raccolto il secondo mitto. Il bladder wash sarebbe il campione migliore, avendo però cura di avvisare il patologo.

### 2b. TEST MOLECOLARI SULLE URINE

Nessun marker urinario è attualmente accettato come procedura diagnostica standard, non avendo dimostrato sensibilità e specificità superiori a citologia + cistoscopia.

- **BTA** (*bladder tumor antigen*): alti FP, bassa sensibilità nei low-grade (va da 8-89%).
- **NMP22** (*nuclear matrix protein*): alti FP, sensibilità più alta della citologia (65%).
- **ImmunoCyt**: utilizza una combinazione di 3 anticorpi monoclonali marcati con fluorescenza, diretti contro Ag di carcinoma uroteliale. Ha la sensibilità più elevata per i low-grade (60%), tuttavia insufficiente per sostituire la cistoscopia.
- **FISH (UroVysion)**: ricerca comuni anomalie cromosomiche con sonde fluorescenti nelle cellule vescicali esfoliate. Manca ancora di sensibilità, che pure è elevata in high-grade e CIS. Può essere utile come esame in caso di atipie persistenti alla citologia, quando gli altri esami sono negativi. Si hanno FP per alterazioni del locus 9p21.

### 3. ECOGRAFIA

È l'esame di imaging iniziale per ricercare tumori in **vescica** e nell'**alta via** (tumori del trigono). Individua anche masse renali, idronefrosi, diverticoli vescicali e difetti di riempimento vescicale.

### 3b. UROGRAFIA e URO-TC

- **Urografia intravenosa**: individua bene difetti di riempimento di calici, pelvi e ureteri e idronefrosi. Si usa nel sospetto di una neoplasia ureterale dell'alta via escretrice, benché questa sia rara (1.8%) (7.5% nei tumori del trigono vescicale). È un esame di stadiazione nel tumore della vescica **high-risk**.
- **URO-TC**: è l'alternativa all'urografia; fornisce più informazioni, soprattutto nei tumori invasivi dell'alta via, ma ha lo svantaggio della maggior esposizione alle radiazioni. È un esame di stadiazione nel tumore della vescica **high-risk**.

## 4. CISTOSCOPIA E TRANSURETHRAL RESECTION (TUR)

La cistoscopia diagnostica viene effettuata ambulatorialmente, con il **cistoscopio flessibile**. Se un tumore è già stato visualizzato in precedenti studi, si procede direttamente con la **TUR**. Nella TUR occorre rimuovere tutte le lesioni visibili: piccoli tumori (<1 cm) possono essere resecati en bloc insieme a parte della parete vescicale. Tumori più grandi (>1 cm) devono essere resecati in frazioni, includendo la base di impianto e la parete vescicale con il muscolo detrusore. Una TUR completa e corretta è essenziale per la prognosi del paziente.

**Immunoistochimica:** la positività per **CK20** e **p53** attraverso l'urotelio neoplastico combinata con la negatività per CD44 depone per diagnosi di **CIS**. Il **Ki67** potrebbe essere un terzo "marker positivo" per **CIS**.

### 4b. BIOPSIE A FREDDO DI VESCICA ED URETRA PROSTATICA

Le biopsie vescicali non sono raccomandate di routine nei pazienti con TaT1 (<2% di probabilità di trovare un CIS). Le biopsie random a freddo (trigono, cupola, parete sn, dx, ant e post) devono essere eseguite con **citologia positiva** o in presenza di **tumore esofitico di aspetto non papillare**. Ovviamente, aree anomale di urotelio devono essere biopsiate.

Le biopsie dell'uretra prostatica sono raccomandate in caso di **CIS, high-grade multifocali, tumore sul trigono** o sul **collo vescicale, citologia positiva**, anomalie dell'uretra prostatica.

### 4c. CISTOSCOPIA A FLUORESCENZA (PPD)

È più sensibile rispetto alla normale fluorescenza con luce bianca (fino al 20% in più); si instilla in vescica un fotosensibilizzante (**5-ALA**, acido 5-aminolevulinico, o **HAL**, esaminolevulinato [**HEXVIX**]) che si accumula preferenzialmente nelle cellule neoplastiche, con formazione transitoria di porfirine fotoattive. Viene così emessa una fluorescenza nella parte rossa dello spettro sotto illuminazione con luce blu, permettendo la visualizzazione del tumore.

**FALSI POSITIVI:** possono essere indotti da **recente TURBT**, instillazione di **BCG** entro 6-12 wk o concomitante infiammazione vescicale da **UTI**. L'instillazione di MMC non causa infiammazione e non è associata con falsi positivi.

#### INDICAZIONI:

- Citologia urinaria positiva ma cistoscopia negativa
- Follow-up iniziale di **CIS** o tumori **multifocali** o tumori **high-grade**

### 4d. TURB II look

Persistenza di malattia dopo resezione di T1 è stata dimostrata nel 33-53% dei casi; inoltre, il rischio di sottostadiare un NMIBC high-grade è del 4-25%. Teoricamente, una TURB II look sarebbe raccomandata in tutti i casi di resezione di un NMIBC high-grade, dopo **2-6 settimane** dalla prima TURB.

#### INDICAZIONI:

- Resezione incompleta (presenza di tumori multipli o molto estesi)
- Assenza di tessuto muscolare all'esame istologico della prima TURB (escluso TaG1)
- Individuazione di **T1** o **high-grade**: la re-TUR con resezione della base di impianto aumenta la RFS.

## STADIAZIONE

Sono necessari per valutare l'estensione locale, il coinvolgimento linfonodale e l'estensione ad altri organi, quali fegato, polmone, ossa, peritoneo, pleura, rene, surrene ed altro. Metastasi ossee o cerebrali alla presentazione sono rare, pertanto l'esecuzione di **scintigrafia ossea** o **TC encefalo** non è indicata di routine.

- **URO-TC**: valuta l'eventuale coinvolgimento dell'alta via escrettrice; è indicato in tutti i tumori vescicali **high-risk**. Da eseguire prima o 2 settimane dopo la TURB per evitare artefatti.
- **TC (RM) ADDOME COMPLETO E PELVI CON MDC**: valutano l'estensione locale di malattia (**T3b** –invasione del grasso perivescicale– o superiore). La RM ha una risoluzione di contrasto per i tessuti molli superiore rispetto alla TC, ma inferiore risoluzione spaziale. È stata dimostrata un'associazione tra fibrosi sistemica nefrogenica ed agenti a base di **gadolinio**, che sono pertanto da evitare in pazienti con ridotta funzione renale. La sensibilità per le metastasi **linfonodali** è bassa (48-87%). Linfonodi pelvici **>8 mm** e addominali **>10 mm** dovrebbero considerarsi ingranditi. La TC addome valuta anche il coinvolgimento epatico.
- **RX (TC) TORACE**: valuta il coinvolgimento polmonare.
- **PET CON COLINA**: non è ancora la procedura standard di stadiazione.

## GRADING

- **Papilloma uroteliale**: composto da un nucleo fibrovascolare coperto da normale urotelio: lesione completamente benigna
- **PUNLMP**: crescita papillare fibrovascolare ricoperta da urotelio più spesso del normale. Anche se ha un basso di progressione, ha la tendenza a recidivare. Include alcuni G1.
- **Low-grade carcinoma**: include alcuni G1 ed alcuni G2. Ha alto rischio di recidiva.
- **High-grade carcinoma**: include parecchi G2 e tutti i G3, in base all'anaplasia nucleare. Ha alto rischio di recidiva e progressione.

### 1973 WHO grading

- Urothelial papilloma
- Grade 1: well differentiated
- Grade 2: moderately differentiated
- Grade 3: poorly differentiated

### 2004 WHO grading

- Urothelial papilloma
- Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)
- Low-grade papillary urothelial carcinoma
- High-grade papillary urothelial carcinoma

## TNM STAGING

**Ta:** è confinato alla mucosa, con configurazione papillare.

**CIS:** tumore piatto non-papillare, high-grade, confinato alla mucosa. Come il T1, ha un potenziale maligno ed altamente invasivo. Può apparire come area arrossata e vellutata. Spesso multifocale, può coinvolgere l'alta via, l'uretra prostatica e i dotti prostatici.

- **Primario:** CIS isolato, prima diagnosi.
- **Secondario:** CIS individuato nel follow-up di NMIBC.
- **Concomitante:** CIS in presenza di tumore esofitico.

**T1:** invade la lamina propria. Ha un potenziale maligno ed altamente invasivo.

- **T1a:** si estende nella lamina propria ma al di sopra della muscolaris mucosae
- **T1b:** si estende al di sotto della muscolaris mucosae

**Table 3: 2009 TNM classification of urinary bladder cancer**

### **T - Primary tumour**

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Ta Non-invasive papillary carcinoma

Tis Carcinoma *in situ*: 'flat tumour'

T1 Tumour invades subepithelial connective tissue

T2 Tumour invades muscle

T2a Tumour invades superficial muscle (inner half)

T2b Tumour invades deep muscle (outer half)

T3 Tumour invades perivesical tissue

T3a Microscopically

T3b Macroscopically (extravesical mass)

T4 Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall

T4a Tumour invades prostate, uterus or vagina

T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall

### **N - Lymph nodes**

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac or presacral)

N2 Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac or presacral)

N3 Metastasis in a common iliac lymph node(s)

### **M - Distant metastasis**

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

## RECIDIVA E PROGRESSIONE NEI TaT1

È stato elaborato uno scoring system dall'EORTC, basato sui 6 fattori clinici e patologici più importanti: **numero**, **dimensioni**, **recidive** (*impatto maggiore sulla recidiva*), **T**, presenza di **CIS concomitante** e **grado** (*impatto maggiore sulla progressione*). La recidiva è più comune nei primi 12-24 mesi dalla diagnosi. Se non trattati, i CIS progrediscono a T2 nel **54%**.

- **Low risk:** TaG1 monofocale, <3 cm, prima diagnosi.
- **Intermediate risk:** TaG1 plurifocale, TaG2, T1G1 (un T1 è in realtà automaticamente un high-grade), T1G2 monofocale.
- **High risk:** T1G2 plurifocale, TaG3, T1G3, CIS.

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥8	6	3
Tumour diameter		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 recurrence/yr	2	2
>1 recurrence/yr	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concomitant CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

## TABELLE DI RISCHIO DI SYLVESTER

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 yr		Probability of recurrence at 5 yr		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Intermediate risk
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High risk
Progression score	Probability of progression at 1 yr		Probability of progression at 5 yr		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Low risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	High risk

## TERAPIA E FOLLOW-UP (NMIBC)

**LOW RISK** (TaG1 monofocale, <3 cm, prima diagnosi). Tipicamente recidivano, ma raramente progrediscono. Non occorre esplorare l'alta via urinaria.

1. **TURB** completa.
2. **Early single instillation (CT)**: entro 24h, con mitomicina C / epirubicina / doxorubicina.

### FOLLOW-UP

1. **Cistoscopia di controllo + citologia urinaria**: a **3** mesi, se negativa a **9** mesi e poi annuale per almeno 5 anni. In caso di recidiva di piccoli TaG1, si prosegue la sorveglianza. La citologia ha uno scarso significato nei low-grade.

**INTERMEDIATE RISK** (TaG1 plurifocale, TaG2, T1G1, T1G2 monofocale).

1. **TURB** completa.
2. **Early single instillation (CT)**: entro 24h, con mitomicina C / epirubicina / doxorubicina. Non ha comprovata efficacia, non è raccomandata come standard practice in intermediate e high-risk.
3. **Instillazioni intravesicali**:
  - a. **CT induzione (MMC, epirubicina)**: instillazioni settimanali x **6-8** settimane e mantenimento x **1** anno.
  - b. **BCG induzione + mantenimento**: instillazioni settimanali x **6** settimane; mantenimento (**3** instillazioni settimanali eseguite a 3 mesi, 6 mesi e quindi ogni 6 mesi fino a **3 anni** dall'induzione).

### FOLLOW-UP

1. **Cistoscopia di controllo + citologia urinaria**: a **3** mesi, poi ogni **6** mesi per almeno 5 anni, poi annuali.

**HIGH RISK** (T1G2 plurifocale, TaG3, T1G3, CIS). È fondamentale eseguire **URO-TC** per esplorare l'alta via. Nel follow-up o nel sospetto di CIS, occorre la **PPD**. Hanno alto rischio di progressione.

1. **TURB** completa.
2. **Re-TURB**: dopo 4-6 settimane (raccomandata).
3. **Early single instillation (CT)**: entro 24h, con mitomicina C / epirubicina / doxorubicina. Non ha comprovata efficacia, non è raccomandata come standard practice in intermediate e high-risk.
4. **BCG induzione + mantenimento**: settimanali x **6** settimane; mantenimento (**3** instillazioni settimanali eseguite a 3 mesi, 6 mesi e quindi ogni 6 mesi fino a **3 anni** dall'induzione).
5. **Cistectomia precoce**: nei **T1G3** associati a  $\geq 2$  fattori di rischio tra **CIS concomitante**, **multifocalità** e **>3 cm**, la cistectomia precoce va proposta come prima opzione, poiché pare determinare un aumento di sopravvivenza. Nei CIS offre eccellente sopravvivenza ma overtreatment in 50%.

### FOLLOW-UP

1. **Cistoscopia di controllo + citologia urinaria**: ogni **3** mesi per i primi 2 anni, ogni **4** mesi per il 3° anno, ogni **6** mesi fino al 5° anno, infine annualmente.
2. **Ecografia addome sup e inf**: ogni anno.

## TERAPIA ADIUVANTE INTRAVESCICALE (NMIBC)

### 1. EARLY SINGLE INSTILLATION

Una early single instillation di chemioterapico (indifferentemente **MMC**, **epirubicina** o **doxorubicina**) riduce il rischio di recidiva in TaT1, per distruzione delle cellule circolanti o ablazione delle cellule residue nel sito di resezione. Deve essere eseguita **entro 24 ore**. Si deve evitare in caso di sospetta perforazione vescicale, intra- od extraperitoneale, dunque nelle TUR estese. È consigliata nei **low-risk**. Non ha comprovata efficacia negli intermediate-risk, in cui potrebbe essere il primo passo di una CT endovescicale, né negli high-risk, che necessitano di BCG.

### 2. DOXORUBICINA, EPIRUBICINA

La doxorubicina e il suo derivato, l'epirubicina, sono usate a dosi comprese rispettivamente tra **20 e 50 mg e 50 e 100 mg**, a una concentrazione di **1-2 mg/ml**.

- **EFFETTI COLLATERALI:** La **cistite chimica** è l'effetto collaterale più frequente. L'elevato peso molecolare, superiore alla MMC, rende molto improbabile il loro assorbimento sistemico.

### 3. MITOMICINA

La sua posologia varia da **20 a 60 mg** (standard **40 mg**) con una concentrazione pari a **1 mg/ml**.

- **INDUZIONE:** il classico schema di induzione consiste in **6-8** instillazioni settimanali, ad almeno 2 settimane di distanza dalla TUR.
- **MANTENIMENTO:** non è dimostrata una sua efficacia; alcuni adottano 1 instillazione mensile per **6-12** mesi. Il mantenimento parrebbe diminuire significativamente il rischio di recidiva senza aumentare la tossicità.
- **INTERMEDIATE RISK:** la MMC è indicata nei tumori a **rischio intermedio**, in cui riduce il rischio di recidiva.
- **EFFETTI COLLATERALI:** la MMC viene assorbita solo in minima quantità. Presenta effetti collaterali, locali (30% vs 44%) e sistemici (12% vs 19%), meno marcati rispetto al BCG, eccetto per i casi di allergia e le reazioni cutanee. I più frequenti effetti collaterali sono i **disturbi simil-cistite**, quali ematuria, bruciore minzionale, imperiosità; **rash cutanei** (reazione simil-eczematosa palmare e plantare, da trattare con antistaminici); **allergie**. Raramente può causare la calcificazione delle pareti vescicali.

## 4. BCG

Il bacillo di Calmette-Guérin è un ceppo attenuato di Mycobacterium Bovis e deve la sua azione antitumorale ad un effetto **immunologico**: dopo la sua adesione all'urotelio, il BCG scatena una cascata infiammatoria inducendo il rilascio di citochine, fino ad attivare linfociti T killers e NK.

- **DOSE**: la prima dose di BCG Frappier strain (120 mg) fu determinata empiricamente. La  $\frac{1}{2}$  dose di BCG Pasteur strain (75 mg) e  $\frac{1}{3}$  dose di BCG Connaught (30 mg) e Danish (40 mg) strains sono meno tossiche ma ugualmente efficaci rispetto al full-dose, anche in T1G3 e CIS.
- **INDUZIONE**: la prima instillazione deve avvenire dopo almeno **2 settimane** dalla TUR, per evitare rischi di assorbimento. Il ciclo di induzione prevede **6** instillazioni settimanali, anche se la massima attività pare manifesta già dopo la 4° instillazione. Il dwell-time in vescica è di 1-2 ore; in caso di effetti collaterali, può essere ridotto a 30 minuti, oppure si può pensare ad una riduzione della dose.
- **RE-INDUZIONE**: è indicata in caso di **recidiva** mentre off-treatment dopo un periodo disease-free; in tali casi una seconda induzione con BCG è spesso efficace, in particolare nei casi con un periodo disease-free più lungo. È anche indicata in casi di **CIS persistente** dopo un'iniziale induzione. Il 40-60% dei pazienti risponde a un secondo ciclo.
- **MANTENIMENTO**: è cruciale per l'efficacia del BCG. Consiste in **3** instillazioni settimanali eseguite a 3 mesi, 6 mesi e quindi ogni 6 mesi fino a **3 anni** dall'induzione (*schema di Lamm*). La risposta immunitaria si indebolisce dopo i 6 mesi, quindi viene eseguito un richiamo. Ha dimostrato un'efficacia nell'aumentare la disease-free survival e ritardare la progressione.
- **RECIDIVA**: il BCG è l'agente più efficace per prevenire le recidive nei NMIBC; è stata dimostrata la sua superiorità nei confronti della MMC.
- **PROGRESSIONE**: l'abilità del BCG nel prevenire la progressione resta controversa. Parrebbe ridurre, o comunque, ritardare il rischio di progressione negli high-risk se comparato agli altri agenti endovesicali.
- **INTERMEDIATE RISK**: in tali pazienti, con 50% di rischio di recidiva e 10% di rischio di progressione, il BCG riduce il rischio di recidiva in confronto a MMC; non è chiaro l'effetto sulla progressione. Ovviamente i pazienti con recidive dopo CT intravesicale possono beneficiare di un trattamento con BCG.
- **HIGH RISK**: è l'agente intravesicale più efficace sia nei **T1G3** che nei **CIS**, dove riduce il rischio di progressione a MIBC. La **cistectomia precoce** può essere considerata nei T1G3 associati a  $\geq 2$  fattori di rischio tra *CIS concomitante, multifocalità e >3 cm*.
- **CIS**: il BCG è di scelta per il CIS: la complete response (CR) dopo BCG risulta circa 83-93%; i pazienti che non ottengono la CR devono essere sottoposti ad un 2° ciclo, con CR in >50% dei casi.
- **ETA'**: l'invecchiamento indebolisce progressivamente il sistema immunitario e ha un impatto, benché piccolo, sull'outcome generale degli high-risk. L'età **>70 yr** è un fattore predittivo di recidiva.
- **IMMUNODEPRESSIONE**: il BCG **non** è raccomandato negli immunodepressi, a rischio aumentato di infezione sistemica; tuttavia, il BCG pare sicuro in pazienti con concomitante linfoma, LLC, in terapia steroidea o in trapiantati di rene.
- **CONTROINDICAZIONI**: instillazioni entro 2 settimane dalla TUR, **cateterismo traumatico, ematuria, stenosi uretrale, TBC attiva**, precedente **sepsi da BCG, immunosoppressione**. Non è riportato un aumento di tossicità in pazienti con reflusso vescico-ureterale.
- **EFFETTI COLLATERALI**: il BCG presenta più effetti collaterali, locali e sistemici, rispetto alla MMC e alle altre chemioterapia intravesicali, con un conseguente maggiore rischio di interruzione del trattamento (fino al 30%). Gli effetti collaterali gravi sono rari (<5%) e possono essere trattati con successo nella maggior parte dei pazienti.
- **LUTS**: sintomi irritativi ed ematuria. Si risolvono di solito entro 2 gg. Si può somministrare FANS o ossibutinina. In caso di ematuria, occorre sospendere il BCG fino alla risoluzione.

- **Infezione batterica:** 1-2%. La profilassi antibiotica routinaria non è indicata. Si cura con antibiotici (fluorochinoloni).
- **Coartazione vescicale:** rara complicanza, può essere favorita da pregressa CT endovesicale. Occorre interrompere il trattamento.
- **Prostatite ed epididimo-orchite granulomatosa:** rare complicanze, occorre interrompere il trattamento e trattare con **isoniazide 300 mg/die + rifampicina 600 mg/die** per 3 mesi.
- **Sintomi simil-influenzali:** malessere, febbre <38.5°C. Si risolvono tipicamente entro 2 gg con antipiretici (FANS). In caso di febbre che supera i 38.5 °C e dura oltre 2 gg, occorre sospendere le instillazioni ed instaurare terapia antitubercolare con **isoniazide 300 mg/die**.
- **Malattie sistemiche granulomatose:** molto rare, sono scatenate da infezione attiva di BCG, generalmente accompagnata da febbre alta. Si può trattare di epatiti, polmoniti, nefriti, ascessi, osteomieliti granulomatose. Occorre ovviamente interrompere il BCG. Si ricorre ad un trattamento con fluorochinoloni ad alte dosi e terapia anti-TBC per almeno 6 mesi (**isoniazide 300 mg/die + rifampicina 600 mg/die**).
- **BCGite sistemica:** il perdurare della febbre oltre 7 gg deve far pensare ad una BCGite sistemica.
- **Sepsi da BCG:** molto rara (0.4%), potenzialmente letale. La febbre >39°C e la sintomatologia generale supera i 2 gg, con brividi ed obnubilamento del sensorio. Deve essere curata la sepsi e si imposta una terapia anti-TBC con **isoniazide 300 mg/die, rifampicina 600 mg/die** per 3-9 mesi; eventualmente si può aggiungere **etambutolo 1200 mg/die**.

## 5. BCG FAILURES

Le categorie di BCG failure, originariamente create per i CIS, comprendono:

- **BCG REFRACTORY:** disease-free non raggiunto dopo **3** e **6** mesi (persistenza, recidiva, progressione). È il gruppo prognosticamente peggiore! Sono necessari 6 mesi per definire il BCG-refractory [Herr 2003].
- **BCG RESISTANT:** recidiva o persistenza a 3 mesi, disease-free a 6 mesi.
- **BCG RELAPSING:** recidiva di malattia dopo aver ottenuto CR: early (entro 12 mesi), intermediate (12-24 mesi), late (>24 mesi).
- **BCG INTOLERANT:** malattia presente dopo terapia inadeguata per effetti collaterali.

La persistenza di tumore a 3 mesi dopo terapia con BCG è un fattore predittivo eccellente di **progressione invasiva** per i T1 (rischio dell'**80%**). La minaccia di progressione resta tuttavia abbastanza bassa entro i primi 6 mesi dalla TUR (<5%), per considerare una terapia alternativa in pazienti non idonei o che rifiutano la cistectomia. I pazienti che presentano **recidiva dopo >1 anno** dal termine della terapia con BCG possono invece essere trattati in base alla classe di rischio. Ovviamente sono BCG failures i casi di progressione di malattia in terapia con BCG, nonostante iniziale risposta, e le progressioni a MIBC. In pazienti idonei, la cistectomia è fortemente raccomandata.

**TERAPIA DEL CIS BCG FAILURE:** è indicato un **secondo ciclo con BCG**, che può ottenere CR in >50% dei casi. La cistectomia precoce ottiene eccellenti risultati di sopravvivenza, ma overtreatment nel 50% dei casi.

**TERAPIA DEL T1G3 BCG FAILURE:** la **cistectomia precoce** deve essere proposta quando il T1G3 si ripresenta a 3 mesi dopo induzione con BCG. In tali casi, alla cistectomia il rischio di MTS è circa 10%.

**TERAPIA ALTERNATIVA DEL BCG FAILURE:** si possono considerare una **re-induzione con BCG** (non più di 2 cicli), l'associazione **BCG + IFN-alfa**, la **gemcitabina** o la **termo-chemioterapia**.

## 6. CISTECTOMIA PRECOCE IN NMIBC

La cistectomia immediata viene proposta ai casi a più alto rischio di progressione. In pazienti in cui la cistectomia è eseguita con NMIBC, la 5-yrs-DFS >80%.

- **Tumori high-grade multipli e ricorrenti.**
- **Tumori T1 high-grade:** T1G3 associati a  $\geq 2$  fattori di rischio tra CIS concomitante, multifocalità e >3 cm; T1G3 recidivi a 3 mesi dopo BCG.
- **Tumori high-grade con concomitante CIS:** circa il 50% sviluppa recidiva con invasione muscolare o malattia extravesicale; l'11-21% muore di malattia entro 5-7 anni dopo un'iniziale risposta completa.
- **Tumori di cospicue dimensioni e/o coinvolgenti l'uretra, non resecabili completamente.**
- **T1 failing intravesical therapy:** la cistectomia è un'opzione; un ritardo nell'intervento aumenta il rischio di progressione e morte cancro-specifica.

## 7. TERMOCHEMIOTERAPIA CON MMC

Il trattamento si basa sulla somministrazione controllata di ipertermia (**42-43°C**) nello strato superficiale delle pareti della vescica, in associazione ad instillazioni vescicali di MMC. L'ipertermia aumenta l'uptake di farmaco da parte di cellule neoplastiche e la sua efficacia e potenzia l'inibizione della riparazione del DNA nelle cellule neoplastiche danneggiate.

- **SYNERGO:** è costituito da un generatore di **RF** da 915 MHz che riscalda le pareti della vescica ad una temperatura ottimale, per mezzo di un'antenna intravesicale che è componente integrale del catetere transuretrale Synergo. Una piccola pompa peristaltica fa circolare la MMC, monitorando la temperatura. Si ottengono circa il 50% di CR in pazienti recidivati dopo altre terapie.
- **UNITHERMIA:** si basa su ipertermia endovesicale indotta uniformemente per calore conduttivo. Il protocollo ablativo prevede una procedura da 50 minuti a 44.5°C con MMC **80 mg** in 50 cc di acqua distillata. Il protocollo profilattico utilizza invece MMC **40 mg**.
- **EMDA:** electromotive drug administration: l'assorbimento di MMC è favorito dal passaggio di corrente elettrica tra 2 elettrodi applicati sulla cute del paziente.
- **INDICAZIONI:** tale terapia è utilizzata come **alternativa alla cistectomia in BCG-refractory**.
- **EFFETTI COLLATERALI:** eventi avversi a livello locale sono cistite, dolore sovrapubico, reazione al calore a livello della parete vescicale.

## 8. CIS IN URETRA PROSTATICA

Bassa incidenza: **1-2%**. È quasi sempre associato al CIS vescicale.

I **T3** sono caratterizzati da invasione della capsula prostatica e hanno diversa prognosi. L'invasione stromale prostatica è considerata **T4a**, associata ad aumentato rischio di metastasi linfonodali e scarsa sopravvivenza, soprattutto se l'invasione avviene per contiguità: tali casi necessitano di **cistoprostatectomia radicale**.

**TERAPIA:** i CIS dell'uretra prostatica e dei dotti prostatici possono essere trattati con successo con ciclo di **BCG** eseguito dopo **TURP** (95% CR). La failure, al contrario, avviene tipicamente in vescica (46%). Una TUR post-BCG rassicura sulla negatività dell'invasione stromale della prostata.

**FOLLOW-UP:** qualunque recidiva in uretra prostatica necessita di **re-TUR** della prostata per valutare l'eventuale invasione stromale ed evitare l'understaging.

**BCG FAILURE:** in questo caso è necessaria la **cistoprostatectomia**.

# MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (MIBC)

## 1. CISTECTOMIA RADICALE E DERIVAZIONI URINARIE

La cistectomia è il gold standard, praticabile anche in **octuagenari**, se performance status e comorbidità lo consentono (aumenta il rischio di morbidità postoperatoria ma non di mortalità). Il ritardo nell'eseguire una cistectomia oltre **90 gg** dalla diagnosi causa un significativo aumento di malattia extravesicale (81% vs 52%) e di mortalità. Tale ritardo influenza anche il tipo di derivazione urinaria, rendendo impossibile la neovescica ortotopica. La cistectomia resta una opzione anche nei pazienti ultra80enni, se in buone condizioni.

- **INDICAZIONI:** MIBC **T2-T4a, N0-NX, M0**. Altre indicazioni includono NMIBC high risk recidivi, CIS BCG-resistenti, T1G3 con **≥2** fattori di rischio tra *CIS concomitante, multifocalità* e **>3 cm** e malattie estese non controllabili con TUR + instillazioni.
- **TECNICA:** la cistectomia radicale prevede la rimozione della vescica e degli organi adiacenti: *prostata e vescicole seminali* nell'uomo; *utero, uretra e annessi* nella donna. È contestualmente eseguita la **linfadenectomia** (*LN iliaci comuni, iliaci interni ed esterni, otturatori*); la rimozione di **>15** LN pare essere sia sufficiente per lo staging che benefica per la sopravvivenza. Il *segmento ureterale distale* dovrebbe essere resecato. L'**uretrectomia** è consigliata in caso di margini positivi a livello della dissezione uretrale, se il tumore primario è localizzato sul collo vescicale o nell'uretra (nella donna), o se infiltra diffusamente la prostata (nell'uomo).
- **CISTECTOMIA DI SALVATAGGIO:** è indicata nei non-responders alla terapia conservativa, in casi recidivi dopo chirurgia bladder-sparing, in casi di carcinomi non-uroteliali e in casi di palliazione per la formazione di fistola, dolore o macroematuria recidiva.
- **DERIVAZIONI URINARIE:** la derivazione urinaria ideale dovrebbe essere a bassa pressione, con assenza di reflusso, continente e con possibilità di minzione per uretram. Patologie debilitanti neurologiche o psichiatriche, limitata aspettativa di vita ed insufficienza renale o epatica, così come i margini positivi, sono controindicazioni a forme complesse di derivazione.
  1. **URETEROCUTANEOSTOMIA:** è l'opzione più veloce e semplice; tuttavia, i rischi di **stenosi dell'anastomosi** e di **infezione retrograda** ne limitano le indicazioni alle **emergenze** o ai casi con **prognosi infausta**. Gli ureteri possono essere entrambi abboccati alla cute, oppure il più corto si abbocca al più lungo.
  2. **CONDOTTO ILEALE (sec. Bricker):** si realizza isolando un tratto dell'**ultima ansa ileale**, mantenendone la vascolarizzazione; viene poi chiuso il cul-di-sacco del tratto ileale, su cui sono abboccati gli ureteri, e viene confezionata la stomia cutanea. Fino al 48% sviluppa complicazioni precoci, quali **UTI, pielonefriti, leakage uretero-ileale, stenosi dell'anastomosi**. Le complicanze long-term più frequenti sono legate alla stomia (24%). È di scelta quando alla patologia vescicale si associa un'**incompetenza degli sfinteri volontari**.
  3. **DERIVAZIONI CUTANEE CONTINENTI:** un reservoir a bassa pressione ileale (o gastrico, ileocecale o del sigma) può essere usato per creare un tipo di derivazione cutanea che viene resa continente (93% giorno e notte): necessiterà di cateterismi periodici per lo svuotamento. Si hanno rischi di **stenosi** e di **calcolosi** (10% nel pouch).
  4. **DERIVAZIONE URETERO-COLONICA:** l'uret[retto]sigmoidostomia è suggestiva ma, nonostante le tecniche anti-reflusso, il rischio di **infezioni retrograde**, che si manifestano a lungo termine con **pielonefriti croniche** e **calcolosi infette**, è ineluttabile. Il contatto prolungato delle urine con la mucosa intestinale può inoltre causare **metaplasie pre-neoplastiche** dell'epitelio.
  5. **NEOVESCICA ORTOTOPICA:** è di prima scelta in caso di asportazione della vescica, salvo alcune controindicazioni: *neoplasia che coinvolge collo vescicale e uretra prostatica, incompetenza dello sfintere volontario, motivi anestesilogici, paziente non compliant*. Il segmento più usato è l'**ileo terminale**. La continenza diurna è buona, mentre si ha **incontinenza notturna** nel **20-30%** dei casi. Lo svuotamento del reservoir necessita di sforzo addominale, peristalsi intestinale e

rilassamento sfinterico. Si possono avere **stenosi ureterointestinali**, **ritenzione di urina**, **deficit di B12**. La **recidiva** nella neovescica sembra rara (**1.5-7%**); in caso di recidive pelviche o uretrali, la neovescica può essere eventualmente deconvertita e abboccata alla cute.

- **MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA**: la mortalità perioperatoria si attesta al **3%**. Si hanno complicazioni precoci (<3 mesi dalla chirurgia) nel **28%** dei casi.
  - RECURRENCE-FREE SURVIVAL: **68%** a 5 anni, **60%** a 10 anni.
  - OVERALL SURVIVAL: **66%** a 5 anni, **43%** a 10 anni.
  - OVERALL SURVIVAL IN N+: **20.9%** a 10 anni.

## 2. CISTECTOMIA PALLIATIVA PER TUMORI NON RESECABILI

La cistectomia radicale non è curativa nei tumori localmente avanzati (**T4b**, con invasione della parete pelvica o addominale). In caso di sintomi debilitanti quali **sanguinamento**, **dolore**, **disuria** o **ostruzione urinaria**, si può proporre la **cistectomia extraperitoneale con UCS bilaterali** per palliazione. Ovviamente occorre valutare la qualità della vita e la comorbidità. Le **pielostomie permanenti** possono ovviare il problema dell'ostruzione urinaria, se presente.

## 3. CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Nei **T2** truly localized non è utile la CT neoadiuvante. Non è raccomandata in pazienti con PS  $\geq 2$  e/o insufficienza renale. Può essere considerata una combinazione a base di **cisplatino**, che aumenterebbe la OS del 5-7% a 5 anni, indipendentemente dal tipo di trattamento radicale utilizzato. La **RT neoadiuvante** non dà un beneficio di sopravvivenza; può portare ad un downstaging dopo 4-6 settimane in MIBC operabili, considerando tuttavia le complicitanze che porta con sé la RT.

## 4. RADIOTERAPIA

La RT come unica terapia (60-66 Gy) dovrebbe essere presa in considerazione **solo** se il paziente non è adatto per la chirurgia, nei pazienti con **T2-T4 N0-1 M0**, pur sapendo che è meno efficace da sola rispetto alla cistectomia radicale. La RT può essere utilizzata per arrestare sanguinamenti dal tumore quando non è possibile ottenere il controllo dell'emorragia con la sola TURB emostatica.

- OVERALL SURVIVAL: **30-60%** a 5 anni.
- CANCER-SPECIFIC SURVIVAL: **20-50%** a 5 anni.

## 5. TRATTAMENTO MULTIMODALE

La combinazione di **TURB** (controllo locale del tumore), **chemioterapia** (eradica le micrometastasi) e **radioterapia** può essere un'alternativa terapeutica in pazienti selezionati e complianti, per i quali la cistectomia non viene effettuata per ragioni cliniche o personali. È raccomandata la cistectomia precoce nei pazienti che non ottengono una risposta completa a seguito della terapia di combinazione; circa il **40-45%** dei pazienti, comunque, conserva la vescica a 4-5 anni. Tale approccio bladder-sparing può aumentare il rischio di N+ (26%) quando la cistectomia diventa necessaria per treatment failure.

- LONG-TERM SURVIVAL: **50-60%** a 5 anni.

## 6. CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

È adottata all'interno di **trials clinici**, ma non di routine, poiché non è stata ancora dimostrata la sua efficacia. Pazienti con **malattia extravesicale pT3/pT4** e/o N+ senza metastasi a distanza (**M0**) dopo cistectomia dovrebbero essere arruolati in trials clinici se possibile.

## MALATTIA METASTATICA

Circa il **50%** dei pazienti sottoposti a cistectomia recidiva; le **recidive locali** sono il 30%, le **metastasi a distanza** sono più comuni. Il tumore di vescica è **chemiosensibile**. Il *performance status* e la *presenza di metastasi viscerali* sono fattori prognostici indipendenti di sopravvivenza. Le *comorbidità* sono importanti predittori di outcome clinico. Dopo una CT efficace, una **chirurgia di massa residua** può contribuire al disease-free survival sul lungo termine, in pazienti selezionati.

- **“FIT” PATIENT PER CISPLATINO: GFR ≥60 ml/min e PS 0-1.** Comorbidità che controindicano il cisplatino sono malattie cardiovascolari, insufficienza cardiaca congestizia, neuropatia, presbiacusia grave: più del 50% dei pazienti è unfit.
- **CT 1° LINEA, FIT PATIENTS:** la **MVAC** (metotrexate, vinblastina, adriamicina e cisplatino) e la **GC** (gemcitabina, cisplatino) hanno prolungato la sopravvivenza di 14.8 e 13.8 mesi, con tassi di risposta del 46% e 49%. Il protocollo GC è meno tossico. La MVAC con uso di GCSF è meno tossica e più efficace in termini di tossicità, risposta e sopravvivenza. Dopo MVAC, in **malattia linfonodale** il 20.9% dei pazienti era vivo a 5 anni, comparato al 6.8% dei pazienti con **metastasi viscerali**. Si può usare anche il protocollo **gemcitabina-paclitaxel**, ben tollerato (eccetto grave tossicità polmonare) con buoni tassi di risposta.
- **CT 1° LINEA, UNFIT PATIENTS:** fino al 50% dei pazienti sono considerati “unfit” per il cisplatino, per via di scarso PS, insufficienza renale o comorbidità per proibisce un'idratazione ad alto volume; viene perciò adottata una **single-agent CT** o una CT a base di **carboplatino**, preferibilmente **gemcitabina/carboplatino**. Combinazioni non a base di cisplatino potrebbero essere ugualmente troppo tossiche in questi pazienti. Non esiste comunque una CT standard in tali pazienti.
- **CT 2° LINEA:** si può riesporre il paziente (dopo 12 mesi) ad un regime CT a cui aveva precedentemente risposto. La **vinflunina** (alcaloide della vinca) è l'unico trattamento approvato di 2° linea, mostrando tassi di risposta del 18% e controllo di malattia nel 67%.
- **BIFOSFONATI:** l'**acido zoledronico [ZOMETA]** (4 mg EV in 15' ogni 28 gg) è l'unico bifosfonato approvato per tutti i tipi di malattia ossea metastatica, riducendo e ritardando eventi “skeletal-related”, migliorando la qualità di vita. La malattia ossea metastatica è stata riportata al **30-40%** dei pazienti con MIBC avanzato/metastatico.

## FOLLOW-UP DOPO CISTECTOMIA

1. **CREATININA, ELETTROLITI E CITOLOGIA URINARIA**: ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, poi annuale.
  2. **TC (ETG) ADDOME-PELVI + TC (RX) TORACE**: dopo 4 mesi, poi ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annualmente. L'ETG addome si può alternare alla TC col passare degli anni. Successivamente controlli più dilazionati nel tempo
  3. In caso di derivazione continente, monitoraggio della **vitamina B12** annualmente.
  4. In caso di cistectomia parziale, **cistoscopie** ogni 3-6 mesi per monitoraggio di eventuali recidive.
- **RISCHIO DI RECIDIVA PELVICA DOPO CISTECTOMIA**: **5-15%**. La maggior parte delle recidive si manifesta nei primi **24 mesi**, spesso entro 6-18 mesi dopo l'intervento. Recidive tardive possono manifestarsi fino a 5 anni dopo la cistectomia. Dopo recidiva pelvica, la prognosi è **infausta**, anche dopo trattamento (**4-8 mesi** di sopravvivenza). La terapia prevede **CT sistemica, RT** o **chirurgia locale**.
  - **RECIDIVE A DISTANZA DOPO CISTECTOMIA**: fino al **50%**. La maggior parte di tali recidive si manifesta nei primi **24 mesi**, anche se progressione di malattia si può avere anche dopo più di 10 anni. pT e pN sono fattori di rischio. I siti più spesso interessati sono **polmone, fegato** e **ossa**. La recidiva nell'alta via è rara (**2-7%**); in tali casi, la **NUT** può prolungare la sopravvivenza. In malattia a distanza, la **CT sistemica** è indicata.
  - **TUMORI URETRALI SECONDARI DOPO CISTECTOMIA**: **5-17%**. Sono più probabili dopo **1-3 anni** dalla cistectomia. Fattori di rischio sono l'invasione stromale prostatica (**T4a**) e l'invasione del collo vescicale nella donna. Nella malattia invasiva, l'**uretrectomia** deve essere eseguita se l'uretra è l'unico sito interessato da malattia. Nel CIS dell'uretra, le instillazioni con **BCG** hanno avuto un tasso di successo dell'83%. In malattia a distanza, la **CT sistemica** è indicata.

## UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CELL CARCINOMA

Il carcinoma a cellule transizionali dell'alta via escrettrice (UUTT) è raro (**5-10%** dei carcinomi uroteliali). I tumori *pielocaliceali* sono 2 volte più frequenti di quelli *ureterali*. Gli UUTT possono essere molteplici lungo la via escrettrice (27-36%). Il 60% degli UUTT è invasivo alla diagnosi.

- Il picco di incidenza si ha a **70-80 anni**, con rapporto M/F 3:1.
- Nel 8-13% dei casi, è presente un *concomitante tumore di vescica*.
- La recidiva di malattia in *vescica* avviene nel 30-51% dei UUTT, mentre la recidiva nella *via escrettrice controlaterale* nel 2-6%. Il 50% delle recidive avviene entro i primi 2 anni.
- I pazienti con *tumore di vescica* hanno un rischio basso di sviluppare UUTT (**1-3%**), che cresce tuttavia al crescere della categoria di rischio (CIS e G3!), anche a una distanza di 10 anni.

### FATTORI DI RISCHIO

- **Fumo di sigaretta**
- Abuso di **analgesici** (in particolare donne giovani, esposte ad acetaminofene, aspirina, fenacetina)
- Esposizione lavorativa ad **amine aromatiche** (coloranti o solventi)
- **Ciclofosfamide**
- **Nefropatia balcanica**: pare esserci un'associazione

### ANATOMIA PATOLOGICA

- **CARCINOMA UROTELIALE**: >95%. I carcinomi si possono associare con la variante micro-papillare, a cellule chiare, neuroendocrina e linfoepiteliale. La classificazione e morfologia degli UUTT è simile a quella dei tumori uroteliali di vescica, che distingue tra tumori papillari non-invasivi (PUNLMP), carcinoma uroteliale papillare a basso ed alto grado, CIS e carcinoma invasivo.
- **CARCINOMA EPIDERMOIDE**: <10% dei tumori pielocaliceali, ancora più raro in quelli uroteliali.
- **ADENOCARCINOMA**: <1%.
- **CARCINOMA NEUROENDOCRINO**.
- **SARCOMA**.



Figure 20-5. Filling defect representing a transitional cell carcinoma (arrow) on retrograde pyelography.

# DIAGNOSI

## 1. SINTOMI

- **MACROEMATURIA**: 70-80%, micro- o macroematuria.
- **DOLORE AL FIANCO**: 20-40%, risultato dell'ostruzione ureterale da coaguli o frammenti tumorali, o per invasione locale del tumore.
- **MASSA AL FIANCO**: da idronefrosi o massa tumorale, presente nel 10-20%.
- SINTOMI IRRITATIVI MINZIONALI: 5-10%.
- ANORESSIA, PERDITA DI PESO, LETARGIA: non comuni, si associano alla malattia metastatica.
- ADENOPATIA SOVRACLAVEARE O INGUINALE, EPATOMEGALIA: si hanno in una piccola % dei casi metastatici.

## 2. ESAMI DI LABORATORIO

- **EMATOCHIMICI**: emocromo, VES, fosfatasi alcalina, calcemia, creatininemia.
- **ESAME URINE**: ematuria, anche intermittente; piuria e batteriuria in caso di infezione da concomitante ostruzione. In caso di microematuria persistente, si ricorre a citologia urinaria ed ecografia, poi esame urine di 2° livello, infine a cistoscopia e poi URO-TC.

## 3. ESAMI DIAGNOSTICI E DI STADIAZIONE

- **ECOGRAFIA**: 1° linea. Utile nella diagnosi differenziale con la calcolosi. Spesso non riesce ad individuare direttamente il difetto di riempimento e viene ostacolata dalla presenza dei coaguli, che celano il tumore.
- **URO-TC**: **gold standard**. Esame più usato per la diagnosi e stadiazione, con sensibilità 96% e specificità 99% per lesioni **5-10 mm**. Difficoltosa l'individuazione delle lesioni piatte. La fase escretoria è fondamentale. Il riscontro di idronefrosi si associa a malattia avanzata con scarso outcome oncologico.
- **URO-RM**: è riservata a coloro che non possono essere sottoposti alla TC; la detection rate è del 75% per tumori **<2 cm**. Resta controindicata in pazienti con grave insufficienza renale (CrCl <30 cc/min) per il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.
- **UROGRAFIA (IVP)**: individua un difetto di riempimento nel 50-70% dei casi. Nel 10-30%, il tumore causa ostruzione o non-visualizzazione del sistema collettore. L'urografia è stata sostituita dalla URO-TC.
- **CISTOSCOPIA E CITOLOGIA URINARIA**: la citologia è altamente suggestiva di UUTT con cistoscopia negativa. La cistoscopia e la citologia sono sempre eseguiti per follow-up di UUTT. La citologia urinaria selettiva dopo cateterismo ureterale è l'unico modo per scovare il CIS dell'alta via.
- **URETEROSCOPIA DIAGNOSTICA**: **gold standard** per confermare la diagnosi. È indicata per valutare difetti di riempimento nell'alta via dopo citologico positivo o dopo macroematuria in assenza di lesioni vescicali. È una procedura di sorveglianza dopo chirurgia conservativa per UUTT. Consente di prelevare biopsie per grading e staging del tumore, permette una citologia selettiva e la pielografia retrograda.
- **RX TORACE**: esame di stadiazione; in casi dubbi si effettua la TC.

## TNM STAGING 2009

Table 1 TNM classification 2009 for UUT-UCC (31) \*

<b>T - Primary tumour</b>	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
	Ta      Non-invasive papillary carcinoma
	Tis     Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T3	(Renal pelvis) Tumour invades beyond muscularis into peripelvic fat or renal parenchyma (Ureter) Tumour invades beyond muscularis into periureteric fat
T4	Tumour invades adjacent organs or through the kidney into perinephric fat
<b>N - Regional lymph nodes</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node 2 cm or less in the greatest dimension
N2	Metastasis in a single lymph node more than 2 cm but not more than 5 cm in the greatest dimension or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node more than 5 cm in greatest dimension
<b>M - Distant metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Il UUTT che invade la parete muscolare ha una prognosi pessima.

La 5-yrs-CSS è <50% per pT2/pT3 e <10% per pT4.

## TERAPIA

### 1. TERAPIA RADICALE

- **NEFROURETERECTOMIA CON EXERESI DEL BOTTONE VESCICALE:** è il gold standard, dato l'alto rischio di recidiva nell'uretere distale. Un ritardo >45 gg tra diagnosi e terapia costituisce un rischio di progressione di malattia. La tecnica open è equivalente alla laparoscopica, se l'integrità del sistema collettore è preservata. È preferibile la open in tumori grandi, invasivi, T3/T4 e/o N+. La NUT non ha indicazione nella malattia M+, dove è solo palliativa.
- **LINFOADENECTOMIA:** è terapeutica e utile per la stadiazione. Permette riduzione della massa nei pN+, che guida i pazienti verso terapie adiuvanti. Non è necessaria in **TaT1**. È fortemente raccomandata in caso di sospetta malattia **muscolo-invasiva** e in caso di **linfonodi ingrossati** alla TC preoperatoria. I siti anatomici non sono stati ben definiti. Indicativamente, a sn vengono asportati i linfonodi **paraortici**, a destra i linfonodi **paracavali ed interaortocavali**. In caso di tumore dell'uretere distale, sono asportati i linfonodi **pelvici**, al di sotto della biforcazione aortica.
- **5-YR DISEASE-FREE SURVIVAL:** 100% pTa, 92% pT1, 73% pT2, 40% pT3, 0% pT4.

### 2. TERAPIA CONSERVATIVA

- **INDICAZIONI:** insufficienza renale, monorene, tumore monofocale, piccolo, low-grade (citologia o biopsia), non evidenza di infiltrazione alla TC.
- **ABLAZIONE ENDOSCOPICA:** viene considerata in casi altamente selezionati, possibilmente con ureteroscopia flessibile e tecnica laser. Occorre effettuare una resezione completa. L'ureteroscopia viene limitata a tumori <1.5 cm di diametro. Si ha un rischio di understaging del tumore.
- **RESEZIONE SEGMENTARIA:** prevede un'anastomosi termino-terminale oppure un reimpianto ureterale. Occorre ottenere ampi margini negativi. È possibile in casi di tumori dell'**uretere distale**. La resezione segmentaria dell'uretere iliaco e lombare ha tassi di insuccesso maggiori rispetto all'uretere pelvico.
- **INSTILLAZIONE DI BCG:** può essere effettuata mediante nefrostomia percutanea (dopo completa eradicazione del tumore) o attraverso un **doppio J** ureterale. È fattibile dopo trattamento conservativo, o nel trattamento del CIS. Il contatto con l'urotelio dovrebbe essere garantito per 1-2 ore, tramite un sistema a pompa che eviti l'alta pressione nell'alta via escrettrice.

### 3. MALATTIA AVANZATA

- **RADIOTERAPIA:** attualmente ha un ruolo poco importante. Una RT adiuvante potrebbe migliorare il controllo locale della malattia, in combinazione con CT.
- **CHEMIOTERAPIA:** gli schemi platinum-based sono gli stessi usati per la vescica e dovrebbero ottenere simili risultati. La CT è indicata per malattia sistemica. La **CT neoadiuvante** è utilizzata solo in trials clinici per ora. La **CT adiuvante** ottiene un tasso di recurrence-free del 50% in tumori localmente avanzati e N+, ma con minimo impatto sulla sopravvivenza. Non tutti i pazienti ricevono il trattamento per via di comorbidità e alterata funzionalità renale.

## FOLLOW-UP

1. **EMOCROMO ED ESAMI DI FUNZIONALITÀ RENALE:** dopo 4 mesi, poi periodicamente.
2. **CITOLOGIA URINARIA:** dopo 4 mesi, poi ogni 6 mesi per 5 anni. In caso di trattamento conservativo, occorre una particolare attenzione.
3. **CISTOSCOPIA:** dopo 4 mesi, poi annualmente. Si ha un alto rischio di sviluppare tumori di vescica metacroni (15-50%). È utile la citologia urinaria da cateterismo selettivo dell'alta via, sia dopo chirurgia radicale che, soprattutto, conservativa. Ovviamente, dopo terapia conservativa occorre eseguire una contestuale *ureteroscopia*.
4. **TC ADDOME + RX TORACE:** dopo 4 mesi, poi ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annualmente fino ai 5 anni. A seconda dello stadio tumorale può essere adottato un follow-up più o meno stretto. In casi ad alto rischio, la RX torace può essere sostituita dalla TC torace. Al contrario, nel follow-up di tumori a rischio più basso si può alternare la TC addome con l'ETG addome, anche per risparmiare al paziente, divenuto monorene, di essere sottoposto a dosi massive di radiazioni e mezzo di contrasto.
5. **UROGRAFIA (IVP):** può essere utilizzata, in particolare dopo chirurgia conservativa, per meglio individuare eventuali difetti di riempimento.

## RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

Il RCC è un tumore derivato dalla **corticale** del parenchima renale e rappresenta il 90% dei tumori renali maligni primitivi, con una predominanza di 1.5:1 negli uomini. Il picco di incidenza è **60-70 aa**. Circa il 20-30% dei casi è metastatico alla diagnosi. Circa il 20-30% dei pazienti sottoposti a nefrectomia avrà recidiva e svilupperà metastasi.

### FATTORI EZIOLOGICI

Fattori di rischio identificati sono il **fumo di sigaretta**, l'**obesità** e l'**ipertensione**. Smettere di fumare può diminuire il rischio dopo 10 anni. L'esposizione a **carcinogeni occupazionali** (asbesto, idrocarburi aromatici policiclici, solventi, cadmio) può aumentare il rischio di RCC.

### FATTORI GENETICI

1. **SINDROMI FAMILIARI ED EREDITARIE**: 2-3%. Sono da considerare nei RCC precoci e multifocali/bilaterali. Impongono un management conservativo, almeno fino ai **3 cm** (rischio basso di metastasi). La traslocazione costituzionale del cr. 3 consiste in una predisposizione a sviluppare **RCC a cellule chiare** multipli bilaterali.
2. **SINDROME VHL**: 1:36.000-1:45.000. la Von Hippel-Lindau consiste in una predisposizione a sviluppare neoplasie: emangioblastomi del SNC, angiomi retinici, feocromocitomi, tumori dell'orecchio interno, del pancreas e dell'epididimo. Il **tipo 2** è caratterizzato da sviluppo di **feocromocitomi**. Il **RCC a cellule chiare** si ritrova nel 40-50% dei pazienti, insieme a cisti renali. Il RCC metastatico è la principale causa di morte in questi pazienti. Il gene oncosoppressore VHL (cr 3p) produce una proteina che colpisce hypoxia-inducible factors (HIF) per la degradazione mediata dall'ubiquitina. La sua perdita di funzione porta ad accumulare HIF con upregulation di VEGF e PDGF. I tumori in questa sindrome tendono ad essere altamente vascolarizzati. Gli approcci nephron-sparing sono preferiti ma i RCC possono essere letali.
3. **RCC PAPILLARE EREDITARIO**: causato dall'attivazione del proto-oncogene c-MET. Si osserva una predisposizione a sviluppare **RCC papillare tipo 1**, multipli e bilaterali.
4. **LEIOMIOMATOSI RCC FAMILIARE**: rara sindrome AD caratterizzata dalla presenza di leiomiomi cutanei ed uterini, associati a **RCC papillare tipo 2**, solitari ed unilaterali, ma molto aggressivi e precocemente metastatizzanti.
5. **SINDROME DI BIRT-HOGG-DUBE**: sindrome AD correlata a mutazioni nel fullculin tumor suppressor gene sul cr. 17. Predispongono allo sviluppo di 3 manifestazioni cutanee: fibrofolliculomi, tricodiscomi e acrocordomi; inoltre, cisti polmonari, pneumotorace spontaneo e vari tumori renali derivati dal nefrone distale, che includono tipicamente **RCC cromofobi** ed **oncocitomi**, spesso bilaterali e multifocali.
6. **SCLEROSI TUBEROSA**: fa comatosi AD caratterizzata da formazione di lesioni amartomatose a livello di cute, SNC ed altri organi (cuore e rene), associata a sviluppo di **RCC a cellule chiare** ed angiomiolipomi. Si può manifestare con epilessia, convulsioni, ritardo mentale, adenomi sebacei e fibromi ungueali.

### FATTORI ACQUISITI

1. **ACQUIRED RENAL CYSTIC DISEASE (ARCD)**: consiste in multiple cisti renali iperplastiche su ciascun rene, tipica nella ESRD e nei pazienti in dialisi da lungo tempo. Si associa anche frequentemente ad **adenomi renali** e può progredire in **RCC (3-6x)**.

# DIAGNOSI

## 1. SINTOMI

La diagnosi è spesso incidentale. L'esame obiettivo può individuare masse addominali palpabili, linfadenopatie cervicali, varicoceci non riducibili, edemi bilaterali degli arti inferiori che suggeriscono un coinvolgimento venoso.

- **SINTOMI CLINICI:** la classica triade **dolore al fianco, macroematuria e massa addominale palpabile** è ora abbastanza rara (6-10%).
- **SINTOMI DA METASTASI:** dolore osseo e tosse persistente possono essere sintomi associabili a RCC metastatico.
- **SINDROMI PARANEOPLASTICHE** (30%): ipertensione (aumento di renina); policitemia (aumento di EPO, ipossiemia regionale); ipercalcemia (peptide PTH-simile); cachessia; perdita di peso; febbre; neuromiopia; amiloidosi; VES aumentata (aspecifica); anemia (normocromica normocitica); alterata funzione epatica (aumento di ALP, bilirubina, PT, ipoalbuminemia, ipergammaglobulinemia); sindrome paraneoplastica di Stauffer (presente nel 3-20% dei casi, insorge con febbre, affaticabilità e perdita di peso e si risolve tipicamente dopo la nefrectomia. I casi in cui non si risolve dopo intervento chirurgico hanno prognosi peggiore).

## 2. ESAMI DI LABORATORIO

- **EMATOCHIMICI:** emocromo, esami di funzionalità renale, VES, fosfatasi alcalina, calcemia.
- **ESAME URINE:** micro- o macroematuria si può avere fino al 60% dei casi.

## 3. ESAMI DIAGNOSTICI E DI STADIAZIONE

- **ECOGRAFIA ADDOME:** esame di 1° linea, caratterizza masse solide e liquide. I RCC possono essere iper, iso o ipoecogeni, a seconda dei processi necrotico-emorragici. Masse **>7 cm** sono raramente benigne.
- **TC (o RM) CON MDC ADDOME E PELVI:** esame di diagnosi e stadiazione. Il RCC alla TC può presentare uno spettro variabile da lesioni solide ipo-, iso- o iperdense. Aree iperdense possono essere causate da emorragie nel contesto del tumore. La necrosi può invece causare disomogeneità. Occorre il mdc per valutare l'enhancement (cambio di **≥20 Hounsfield Units**), che è il parametro più importante. L'**angio-TC** fornisce dettagliate informazioni sulla vascolarizzazione. In casi di allergia al mdc e in gravidanza si usa la **RM**, utile anche per caratterizzare lesioni a contenuto emorragico e per visualizzare meglio il coinvolgimento di strutture muscolari adiacenti e le trombosi di vena renale e cava. In casi dubbi alla TC in prospettiva di intervento conservativo si può usare l'**arteriografia renale**. Le masse cistiche sono valutate con la classificazione di Bosniak. **Linfonodi** para-aortici o paracavali di **1-2 cm** sono sospetti, **>2 cm** sono quasi sempre metastatici. La TC ha una sensibilità nel riconoscimento della **trombosi neoplastica venosa** del 78-95% ed una specificità del 96%. Un **surrene** di dimensioni aumentate è sospetto per presenza di una localizzazione metastatica.
- **RX o TC TORACE:** esami di staging. La maggior parte delle metastasi ossee e cerebrali è sintomatica, dunque non sono indicate di routine *scintigrafia ossea* o *TC encefalo*.
- **SCINTIGRAFIA RENALE:** utile in pazienti con IRC e dubbi sulla funzionalità del rene controlaterale, per ottimizzare le decisioni terapeutiche in vista di eventuale intervento conservativo.
- **PET TOTAL BODY:** non è standard diagnostico. Utile nel follow-up per monitorare la risposta della terapia sistemica in casi di mRCC, o individuare progressioni o recidive.

#### 4. CLASSIFICAZIONE DI BOSNIAK DELLE CISTI RENALI

Valuta le masse cistiche classificandole in 5 categorie sulla base del rischio di malignità. Una **cisti complessa** è una cisti con caratteristiche di emorragia (*cisti emorragica*; un sanguinamento improvviso che distende la cisti può causare forte dolore), infezione (*febbre*), rottura (*dolore improvviso*) o possibile degenerazione neoplastica.

Bosniak	Caratteristiche	Work-up
I	Cisti semplice, pareti sottili, senza setti né calcificazioni, water-density	Benigna. Rischio K <2%.
II	Cisti con pochi setti sottili o piccole calcificazioni nella parete o nel setto. Lesioni di <3 cm, non-enhancing	Benigna. Rischio K 18%.
III	Cisti con più setti sottili, minimo enhancement di parete o del setto. Minimo ispessimento di parete o del setto. La cisti può contenere calcificazioni nodulari senza enhancement. Sono incluse lesioni intrarenali, non-enhancing, ≥3 cm, ben delimitate	Follow-up. Una piccola % è maligna.
III	Masse cistiche indeterminate con pareti o setti irregolari ed ispessiti con enhancement.	Chirurgia o follow-up. Rischio K >50%
IV	Lesioni cistiche chiaramente maligne con componenti soft-tissue con enhancement.	Chirurgia. Rischio K 92%.

#### 5. BIOPSIA RENALE

Può essere eseguita sotto guida ETG, TC o RM. Richiedono spesso la guida TC le masse del polo superiore, sul margine anteriore del rene o di <15 mm. La tecnica di biopsia coassiale, su cannula guida, riduce il rischio di seeding. Si raccomandano almeno 2 prelievi di buona qualità in posizioni diverse della neoformazione: un prelievo centrale ed uno periferico se la massa è <4 cm, due prelievi centrali se >4 cm. Se necessario, l'agoaspirato deve essere eseguito prima della biopsia; mantiene un ruolo nella diagnostica delle masse cistiche sospette per malignità.

- **INDICAZIONI:** la biopsia renale è utilizzata nella diagnosi e in protocolli di sorveglianza di masse renali. È raramente utilizzata per grandi masse renali per le quali è indicata la nefrectomia. È sempre indicata prima di terapie ablative e in pazienti metastatici prima di iniziare una terapia sistemica. Tutte le masse renali ad aspetto radiologico indeterminato dovrebbero essere biopsiate prima della decisione terapeutica. La biopsia è anche raccomandata nell'anziano o nel paziente con comorbidità, possibile candidato a sorveglianza attiva o trattamento ablativo mini-invasivo.
- **COMPLICAZIONI:** emorragia acuta, ematoma sottocapsulare o perirenale, fistole artero-venose, infezioni, pneumotorace e seeding (rischio <0.01%).

## ANATOMIA PATOLOGICA

La **classificazione di Fuhrman** per il grado nucleare (gradi 1, 2, 3, 4) è la più accettata ed è un importante fattore prognostico per RCC. Si basa sulle dimensioni e sulle irregolarità nucleari. È correlata con il rischio di sviluppare metastasi a 5 anni dopo nefrectomia.

### 1. CLEAR CELL RCC (cRCC)

**60-80%**. È di solito singolo (4% molteplice, 3% bilaterale), ben delimitato con una pseudo capsula di tessuto fibroso. La necrosi si associa a neoplasie aggressive. È caratterizzato da citoplasma chiaro, per via dell'alto contenuto in lipidi e glicogeno. Il 5% è di tipo **sarcomatoide**. Talvolta può andare incontro ad una vera trasformazione cistica, nel **MULTILOCULAR CYSTIC RCC** (descritto come **Bosniak II** o **III**), con aspetto simile ad una cisti multiloculata (nefroma cistico), caratterizzato da eccellente prognosi. L'anomalia genetica più tipica è la delezione di 3p (LOH 3p), che interferisce con il pathway hypoxia-inducibile che attiva VEGF e PDGF.

### 2. PAPILLARY RCC (pRCC)

**10-15%**. I tumori fino a **5 mm** sono considerati **adenomi**. Possono avere necrosi centrale ed emorragie, cosa che mima una cisti. Il 5% è di tipo **sarcomatoide**. Sono caratterizzati dalla mutazione di c-MET sul cromosoma 7.

- **TYPE 1**: più spesso multifocale. Si associa a sopravvivenza più lunga rispetto al type 2. Tipico del **RCC papillare ereditario**.
- **TYPE 2**: cellule con grado nucleare più alto. Tende a metastatizzare. Tipico della **leiomiomatosi ereditaria**.
- **TYPE ONCOCYTE**: variante composta interamente da oncociti, con outcome intermedio.

### 3. CHROMOPHOBE RCC (chRCC)

**4-5%**. Carcinoma a basso potenziale maligno. L'età mediana di incidenza è 60 anni. La mortalità è **<10%**. Può andare incontro a trasformazione **sarcomatoide** (8%). Segno diagnostico è la mancanza di colorazione citoplasmatica con i coloranti normali, che diviene però intensa con il *Hale's iron colloid stain*. Il grading di Fuhrmann non sembra essere appropriato per il chRCC. Il chRCC si ritrova anche nella **sindrome di Birt-Hogg-Dube**, insieme a tricofollicolomi e cisti polmonari. Solo il 10% dei chRCC si estende oltre la capsula renale e solo il 4% coinvolge la vena renale. Pochi casi di metastasi a distanza sono stati descritti, e nessuno di metastasi linfonodale.

- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**: la diagnosi differenziale più difficile è con l'**oncocitoma renale**, che ha caratteristiche simile ma senza apparenti alterazioni genetiche in comune. È stato ipotizzato che il chRCC eosinofilico origini dall'oncocitoma renale. Il profilo cromosomico aiuta nella diagnosi differenziale anche con l'**oncocitosi renale**, con cui non spartisce alcuna delezione cromosomica.

### 4. CARCINOMA DEL DOTTO COLLETTORE (DI BELLINI)

**0.4-1.8%**. Il CDC deriva dalla midollare, ma in molti casi è infiltrante e si estende nella corticale. Molto raro, spesso si presenta in **fase avanzata** di malattia. Alla diagnosi, si hanno metastasi linfonodali nel 44% e a distanza nel 32%. 1-yr, 3-yrs e 10-yrs CSS: 69%, 45% e 14%.

- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**: il CDC è spesso difficile da distinguere dal **RMC** (carcinoma renale midollare), dal carcinoma **uroteliale** pelvico con infiltrazione del parenchima renale e dal **pRCC** ad alto grado.

## 5. CARCINOMA RENALE MIDOLLARE

**4-5%**. È un tumore molto raro ed aggressivo che colpisce principalmente giovani uomini con tratto di **anemia falciforme**. È metastatico alla diagnosi nel 95%.

## 6. RCC A CELLULE FUSATE, TUBULARE E MUCINOSO

È un tumore **low-grade** che sembra derivare dal nefrone distale, anche se alcuni sostengono un'origine dal tubulo prossimale (variante del pRCC). Si ha una prevalenza femminile e l'età media è 53 anni. Si presenta come una massa circoscritta asintomatica. Alcuni pazienti possono sviluppare metastasi nel follow-up. La dedifferenziazione **sarcomatoide** è molto rara.

## 7. RCC ASSOCIATO A TRASLOCAZIONI XP11.2

Comprende una categoria di RCC che porta alla fusione genica del gene *TFE3*. Questi RCC colpiscono soprattutto bambini e giovani adulti e si presentano in modo caratteristico in stadio avanzato. Quasi tutti i casi si presentano con **metastasi linfonodali** alla diagnosi, anche con piccoli tumori primitivi. Sono simili ai convenzionali ccRCC, anche se hanno caratteristiche "nested".

## 8. UNCLASSIFIED RCC

**4-7%**. Rappresenta una categoria di RCC istologicamente e clinicamente eterogenea, caratterizzata da morfologia **sarcomatoide pura**, produzione di **mucina**, rare mescolanze di elementi epiteliali e stromali e tipi cellulari non riconoscibili. Sono tipicamente high-stage e high-grade alla diagnosi, con scarsa sopravvivenza (**4 mesi** circa).

## 9. RCC ASSOCIATO A NEUROBLASTOMA

### OTHER RCC SUBTYPES (non 2004 WHO)

## 10. CARCINOMA TUBULOCISTICO

Descritto come un low-grade CDC, ha un andamento indolente (spesso pT1) e metastatizza raramente. Radiologicamente può essere classificato come **Bosniak II, III e IV**.

- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**: deve considerare il RCC multiloculare cistico, il nefroma cistico, l'oncocitoma cistico, il CDC. Si associa a neoplasie papillari multiple, da cui è però distinto.

## 11. RCC FOLLICOLARE (THYROID-LIKE)

Solo 7 casi sono stati riportati, tutti tumour-free dopo chirurgia. La diagnosi differenziale deve considerare le metastasi da un primitivo tiroideo.

## 12. RCC ASSOCIATO A END-STAGE RENAL DISEASE

I cambiamenti cistici degenerativi (**ACKD**) sono tipici (50%) dei pazienti in dialisi e l'incidenza di RCC è più elevata (rischio 10 volte più alto). Questi RCC tendono ad essere multicentrici e bilaterali, con andamento più indolente. Il **pRCC** è la forma più comune ritrovata.

## OTHER RENAL TUMOURS

### 1. ONCOCITOMA RENALE

**Tumore a cellule renali.** 3-7%. Tumore benigno, ha tralci fibrosi che formano una cicatrice centrale, priva di necrosi centrale. In angiografia, vascolarizzazione “a ruota di carro”.

- **ETG:** ipo-, iso- o iperecogeni.
- **TC:** cicatrice centrale di aspetto stellare nel contesto di una lesione ipodensa. Può presentare enhancement tardivo per la componente fibrosa.
- **RM:** cicatrice stellare ipointensa dopo mdc.

L'imaging da solo non consente la diagnosi differenziale con RCC: è necessaria una biopsia percutanea, che tuttavia ha bassa specificità (gli oncociti si ritrovano anche in alcuni tipi di RCC). Alcuni oncocitomi invadono il grasso perirenale o la vena renale, ma non causano mai metastasi. Quando la diagnosi è certa, si può considerare il **watchful waiting**.

### 2. ANGIOMIOLIPOMA

**Tumore mesenchimale.** 1%. Tumore benigno, sporadico o parte della **sclerosi tuberosa** (numerosi microamartomi che coinvolgono anche i linfonodi!). ETG, TC e RM possono essere diagnostiche, per via della componente di tessuto adiposo:

- **ETG:** tipicamente massa iperecogena (presenza di grasso e di multipli vasi intratumorali), ben definita. Notevole sovrapposizione con i carcinomi.
- **TC:** densità negativa (da -40 a -120 HU) per presenza di tessuto adiposo. Molte lesioni non presentano enhancement significativo ma vicino ad esse ci sono aree disomogenee.
- **RM:** tessuto adiposo iperintenso in T1 e ipointenso in T2; componente angiomatosa iso-iperintensa in T2 e ipointensa in T1.

La variante **epiteloide** può essere potenzialmente maligna, con segni di aggressività locale. La complicanza più grande dell'angiomiolipoma è il **sanguinamento** retroperitoneale o nella via escretrice, che può essere letale. Il rischio aumenta con le dimensioni del tumore. L'**intervento chirurgico** è raccomandato in caso di *sintomi*, di dimensioni  $\geq 4$  cm o di donne in *età gravida*. L'**embolizzazione arteriosa selettiva** può essere efficace nel controllo del sanguinamento acuto.

### 3. ADENOMA METANEFRICO

**Tumore metanefrico.** Tumore benigno, costituito da elementi cellulari di piccole dimensioni, privi di atipie citocariologiche, che si aggregano in strutture, spesso con calcificazioni. Non esistono segni di imaging specifici per l'adenoma. Il 10% si presenta con **policitemia vera**.

### 4. LINFOMA RENALE

**Tumore linfoide.** Il linfoma renale primitivo è eccezionale, mentre è più frequente il coinvolgimento secondario, in particolare per il linfoma di **Hodgkin**. Alla TC si può presentare con aspetto multi-nodulare (45%), come lesioni circoscritte intrarenali (15%), con coinvolgimento diffuso bilaterale (10%), come linfoma del seno renale o con infiltrazione del rene da parte di localizzazioni di linfoma retroperitoneale (25%). È comune nel linfoma l'estensione allo psoas. Rare la necrosi e la trombosi.

## 5. TUMORE RENALE A CELLULE IXTAGLOMERULARI

Tumore a origine dai periciti dell'arteriola afferente. Molto raro, causa significativa **ipertensione** che può essere trattata chirurgicamente: la nefrectomia parziale può essere sufficiente. Colpisce più spesso donne di 20-30 anni ed è raramente maligno. La diagnosi è confermata col prelievo selettivo dalla vena renale, con il dosaggio della renina.

Entity	Malignant potential	Treatment
Sarcomatoid variants of RCC	High	Surgery
Multilocular clear cell RCC	Low, no metastasis	Surgery, NSS*
Papillary adenoma	Benign	Observation

Carcinoma of the collecting ducts of Bellini	High, very aggressive	Surgery, in M+ discussable
Renal medullary carcinoma	High, very aggressive	Surgery
Translocation carcinoma	Intermediate	Surgery, NSS
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	Intermediate	Surgery, NSS
Carcinoma associated with end-stage renal disease	Variable	Surgery
Metanephric tumours	Benign	Surgery, NSS
Renal epithelial and stromal tumours (REST)	Low	Surgery, NSS
Oncocytoma	Benign	Observation/surgery
Hereditary kidney tumours	High	Surgery, NSS
Angiomyolipoma	Benign	Consider treatment when > 4 cm
Unclassified RCC	Variable	Surgery, NSS

## FATTORI PROGNOSTICI

Vari nomogrammi sono stati creati per consentire di stratificare i pazienti in categorie di rischio di recidiva e progressione, e in base a questo di scegliere individualmente le corrette terapie. Molti di questi modelli prognostici sono tuttavia **post-operatori** e utilizzano variabili patologiche quali il *sottotipo istologico* e il *grado di Fuhrman*. Recentemente sono stati messi a punti alcuni nomogrammi **pre-operatori**. Il più recente è il nomogramma di Karakiewicz, che pare avere una buona accuratezza prognostica. Tale nomogramma considera: *età, sesso, stadio clinico TNM, dimensioni del tumore e sintomi alla diagnosi*.

- **Fattori anatomici:** includono dimensioni, invasione venosa e capsulare, coinvolgimento surrenalico, metastasi linfonodali e a distanza.
- **Fattori istologici:** includono grado di Fuhrman, sottotipo istologico, caratteristiche **sarcomatoidi** (la de-differenziazione sarcomatoide è associata ad una sopravvivenza mediana di circa 12 mesi!), invasione microvascolare, necrosi tumorale e invasione del sistema collettore.
- **Fattori clinici:** includono performance status, sintomi localizzati, cachessia, anemia e PLTS.
- **Fattori molecolari:** nessun marker (VEGF, p53, Ki67) è attualmente raccomandato.

Fattore	Fattori anatomici				Fattori istologici				Fattori clinici				Fattori molecolari					
	Dimensioni	Invasione venosa	Invasione capsulare	Metastasi linfonodali	Grado di Fuhrman	Sottotipo istologico	Caratteristiche sarcomatoidi	Invasione microvascolare	Necrosi tumorale	Invasione del sistema collettore	Performance status	Sintomi localizzati	Cachessia	Anemia	PLTS	VEGF	p53	Ki67
Relevante	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Non rilevante																		

## TNM STAGING

<b>T -</b>	<b>Primary tumour</b>		
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour $\leq$ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T1a	Tumour $\leq$ 4 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T1b	Tumour $>$ 4 cm but $\leq$ 7 cm in greatest dimension		
T2	Tumour $>$ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T2a	Tumour $>$ 7 cm but $\leq$ 10 cm in greatest dimension		
T2b	Tumours $>$ 10 cm limited to the kidney		
T3	Tumour extends into major veins or directly invades adrenal gland or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia		
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches or tumour invades perirenal and/or renal sinus (peripelvic) fat but not beyond Gerota's fascia		
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava below the diaphragm		
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava		
T4	Tumour invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
<hr/>			
<b>N -</b>	<b>Regional lymph nodes</b>		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single regional lymph node		
N2	Metastasis in more than 1 regional lymph node		
<hr/>			
<b>M -</b>	<b>Distant metastasis</b>		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
<hr/>			
<b>TNM stage grouping</b>			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

### DIFFUSIONE TUMORALE

**Estensione diretta:** tipico il tropismo vascolare (trombo renale nella *vena renale*, si può estendere fino all'atrio dx) ma è rara l'invasione diretta della parete venosa. L'ostruzione della vena renale può causare varicocele sintomatico. Il tumore può infiltrare *surrene, diaframma, psoas, peritoneo e colon*.

**Metastasi:** 25-30% alla diagnosi. Interessano i *linfonodi ilari, paraortici e paracavali*. Le metastasi ematogene interessano *polmone, ossa* (osteolitiche alle vertebre lombari, plesso venoso di Batson), *fegato, cervello, surrene e rene controlaterale*.

## TERAPIA

### 1. LOCALIZED RCC: SORVEGLIANZA

- **INDICAZIONI:** circa il 20% delle **piccole masse renali (PMR)** è benigno. Un'iniziale sorveglianza con follow-up imaging si può considerare per masse **<4 cm** non adatte al trattamento, in pazienti anziani, con importanti comorbidità o con limitata aspettativa di vita. Una **Le masse a rapida crescita** (tempo di raddoppiamento **<1 anno**) sono a più alto rischio di progressione a malattia metastatica (1.3% nelle PMR) e vanno trattate. Le biopsie renali, potenziate dal profilo molecolare, possono valutare il potenziale aggressivo.
- **FOLLOW-UP:** deve essere fatto con TC AC con mdc o RM ogni 4 mesi il primo anno, ogni 6 mesi fino a 3 anni e successivamente ogni anno in caso di stabilità della PMR. Inizialmente, le caratteristiche di imaging non forniscono un dato affidabile per prevedere la progressione.

### 2. LOCALIZED RCC: CHIRURGIA

- **NEFRECTOMIA PARZIALE (PN):** è lo standard, se possibile, nei **T1**. Fornisce controllo locale del tumore equivalente alla RN, prevenendo lo sviluppo o il peggioramento di CKD. È standard nei **T1a (<4 cm)** ed è emergente nei **T1b (4-7 cm)**, se fattibile. L'utilizzo dell'ecografia intraoperatoria aiuta a localizzare i tumori intraparenchimali.
  - **Indicazioni assolute:** monorene anatomico o funzionale. **Indicazioni relative:** rene controlaterale a rischio di peggioramento funzionale, forme ereditarie di RCC. **Indicazioni elettive:** la nephron-sparing nei **T1a** ha RFS e OS simili alla chirurgia radicale; nei **T1b** è sicura e fattibile in pazienti selezionati.
  - **Controindicazioni:** crescita tumorale localmente avanzata, localizzazione sfavorevole, vicinanza ai vasi renali o ampia estensione nelle cavità renali.
  - **Margini positivi:** qualunque margine tumour-free (1 mm) è sufficiente nel prevenire recidiva locale. Non tutti i margini positivi progrediscono, dunque non tutti devono essere subito sottoposti a nefrectomia radicale.
  - **Tempo di ischemia:** **25 min** di ischemia calda è il cut-off per un danno renale irreversibile. Se si ipotizza un'ischemia più lunga, si dovrebbe ricorrere all'ischemia fredda (**<60 min**).
  - **Complicanze:** sono poco più alte rispetto alla nefrectomia radicale nei casi elettivi. Crescono nelle indicazioni assolute, per via di masse tumorali più ampie.
  - **Laparoscopia vs open:** l'outcome oncologico è simile alla open, il tempo di ischemia è più elevato nella PN; la convalescenza è più rapida. La RN laparoscopica è lo standard.
  - **RN vs PN:** la RN espone a più alto rischio di **CKD** (creatinina >2 mg/dl) e si associa a CSS e OS più basse rispetto a PN a causa della ridotta funzione renale per un incremento della mortalità cardiovascolare.
- **NEFRECTOMIA RADICALE (RN):** è lo standard nei **T2** e nelle masse più piccole non trattabili con chirurgia conservativa. È tipica nel caso di recidiva locale dopo PN.
  - **Laparoscopia vs open:** ha minor morbilità ed equivalenti out come oncologici rispetto alla open. La LRN dovrebbe essere lo standard per il T1 e T2 che escludono una nephron-sparing. Non c'è differenza tra approccio trans- e retroperitoneale in termini di sicurezza ed efficacia. La robotica si associa a tempi operatori più lunghi e costi più elevati.
  - **RCC metastatici:** la chirurgia è curativa se rimuove tutti i siti di malattia. La nefrectomia combinata con **IFN-alfa** è raccomandata in mRCC con buon performance status. La nefrectomia citoreduttiva in associazione con **target therapy** è in studio.
  - **Terapia adiuvante:** non ha indicazione al di fuori dei clinical trials.

- **SURRENALECTOMIA:** non è indicata nei casi in cui lo staging preoperatorio (TC, RM) mostra il surrene normale e non c'è sospetto intraoperatorio di coinvolgimento surrenalico. Deve essere considerata nei grandi tumori del **polo superiore** renale.
- **LINFOADENECTOMIA:** una linfadenectomia estesa di routine non sembra migliorare la sopravvivenza long-term. È utile, per lo **staging**, una linfadenectomia limitata all'ilo renale. In pazienti con linfonodi ingranditi alla TC o intraoperatoriamente sospetti, è indicata la resezione per lo staging e come riduzione della massa nei pN+, in vista di terapie adiuvanti.

### 3. LOCALIZED RCC: APPROCCI PERCUTANEI

- **BIOPSIA RENALE:** occorre sempre per avere una diagnosi istologica pre-trattamento. Può essere necessaria quando si sospetta una recidiva o una resezione incompleta.
- **INDICAZIONI:** piccole masse renali (<3-4 cm) di basso grado in pazienti anziani o ad alto rischio chirurgico; predisposizione genetica a sviluppare multipli tumori; tumori bilaterali; monoreni.
- **CONTROINDICAZIONI:** aspettativa di vita <1 anno, metastasi multiple, **dimensioni (>3-4 cm)** o **localizzazione** (ilare, vicina all'uretere prossimale o al sistema collettore centrale). Controindicazioni assolute sono coagulopatie irreversibili ed instabilità medica (sepsi).
- **CRIOABLAZIONE:** causa distruzione tumorale per mezzo di rapido raffreddamento. L'approccio laparoscopico, riservato soprattutto per i tumori anteriori, sembra più efficace del percutaneo. L'impatto sulla funzione renale è minimo. Il tasso di complicanze è basso; la più comune è il dolore o la parestesia nel sito di inserimento della sonda. La crioablazione è utilizzabile anche per **multipli** tumori renali ipsilaterali. I tumori endofitici hanno un rischio 4 volte più elevato di recidivare. 3-yrs CSS: 98-100%; 3-yrs OS: 89%. Si è dimostrata oncologicamente **preferibile** rispetto alla RFA.
- **RADIOFREQUENZA (RFA):** causa coagulazione tumorale convertendo le onde di RF in calore, con danno termico tissutale. La RFA TC-guidata può distruggere accuratamente RCC **<3.7 cm**. La RFA necessita di ablazioni ripetute più spesso rispetto alla crioablazione. Può essere eseguita per via laparoscopica o percutanea. Lesioni endofitiche e interpolarari sono a rischio più elevato di recidiva. Il rischio di CKD è però inferiore alla chirurgia. Il tasso di complicanze è basso (danno intestinale o ureterale, sanguinamento, dolore, ematoma, ematuria, pneumotorace). Il rischio di sviluppare 1 yr RFS: 97%; 3-yrs RFS: 92%.
- **RADIOCHIRURGIA (CYBERKNIFE):** è un sistema image-guided costituito da un generatore di radiazioni e da un braccio robotico che indirizza l'energia in un punto del corpo. Alte dosi di radiazioni concentrate in un punto focale distruggono il tessuto tumorale e minimizzano il danno collaterale. È per ora una metodica **sperimentale**.
- **OUTCOME:** i tassi di recidiva locale sono più elevati rispetto alla chirurgia conservativa, sia per crioablazione che RFA. L'assenza di conferma istopatologica impedisce la conferma della totale distruzione del tumore. La **crioablazione** sembra avere tassi di riablazione e di recidiva locale **più bassi** rispetto alla RFA.
- **FOLLOW-UP:** una lesione ablata con successo mostra assenza di enhancement dopo mdc e rimpicciolimento con il tempo. Dopo crioablazione, un piccolo bordo di enhancement alla TC è presente nel 20% dei casi e scompare nei successivi 9 mesi. La **TC** e la **RM** devono essere periodicamente eseguite per monitorare le recidive. La **biopsia post-ablazione** è raccomandata quando un'ablazione incompleta o una recidiva è sospettata.

### 4. LOCALLY ADVANCED RCC

Include pazienti con trombi venosi (**T3**), coinvolgimento extracapsulare e di organi vicini (**T4**), malattia linfonodale (**N+**) e locally recurrent RCC dopo terapia chirurgica definitiva.

- **INVASIONE VENOSA (T3):** il 10% presenta un trombo venoso nella vena renale o cava inferiore, con 1% esteso fino all'atrio dx (rischi di congestione venosa ed embolie). La **RM con mdc** o la **TC multidetector** sono essenziali per lo staging e il planning chirurgico. La terapia prevede **RN con trombectomia completa**. L'**embolizzazione** di routine dell'arteria renale precedente alla RN non è raccomandata. Gli outcome oncologici dopo RN dipendono dalle caratteristiche prognostiche del tumore renale piuttosto che dall'estensione del trombo venoso. 5-yrs survival: 59% in pazienti senza metastasi e LN negativi.
- **RISCHIO N+:** 2 o più tra: alto stadio (pT3, pT4), alto grado (3+4), grandi dimensioni ( $\geq 10$  cm), componente sarcomatoide, necrosi tumorale.
- **LINFOADENECTOMIA IN LOCALLY ADVANCED RCC:** nessun beneficio terapeutico della linfadenectomia retroperitoneale è stato dimostrato in pazienti senza evidenza clinica di linfadenopatia. Una **linfadenectomia regionale**, invece, è molto utile per lo staging e per eliminare la malattia micro-metastatica. La **rimozione di grosse metastasi linfonodali** regionali può portare ad un miglioramento della CSS a lungo termine. Quando indicata, si raccomanda a **SN** la dissezione para-aortica dalla crura diaframmatica fino alla biforcazione aortica; a **DX** la dissezione inter-aortocavale e para-cavale. Se le metastasi sono confermate ai LN inter-aortocavali, si deve procedere a una linfadenectomia retroperitoneale completa.
- **INVASIONE DI ORGANI ADIACENTI:** è rara la malattia localmente avanzata in assenza di malattia metastatica a distanza. In pazienti candidabili a chirurgia senza evidenza di metastasi né linfadenopatia retroperitoneale, si può procedere a **RN e rimozione en-bloc del tessuto adiacente**.
- **RECIDIVA LOCALE DOPO RN:** comprende recidiva entro il surrene o i LN retroperitoneali (progressione metastatica) o nei tessuti molli (tumore localmente aggressivo o violazione del margine alla RN). La recidiva locale dopo RN isolata, senza metastasi, è rara (1-2%). La **resezione chirurgica** resta lo standard of care. Hanno prognosi peggiore i casi di recidiva con: dimensioni  $> 5$  cm, de-differenziazione sarcomatoide, margine positivo, ALP elevata, LDH elevata.
- **TERAPIA ADIUVANTE:** non esiste, al 2010, una terapia adiuvante efficace per RCC. Sono in corso 3 trials: **ASSURE** (1yr sorafenib o sunitinib vs placebo), **S-TRAC** (1-yr sunitinib vs placebo), **SORCE** (3-yrs sorafenib o 1-yr sorafenib vs placebo).
- **TERAPIA NEOADIUVANTE:** al 2010, resta sperimentale. La target-therapy neoadiuvante prima di chirurgia è sicura, ma il grado di citoriduzione è imprevedibile e l'efficacia oncologica non è stata stabilita.

## 5. METASTATIC RCC

- **MSKCC RISK ASSESSMENT:** good (0) [OS 30 mesi], intermediate (1-2) [OS 14 mesi], poor ( $\geq 3$ ) [OS 5 mesi].

Table 9: MSKCC (Motzer) criteria to predict survival of patients with advanced RCC; depending on the presence or absence of 5 distinct risk factors (3)

Risk factors <sup>1</sup>	Cut Point Used
Karnofsky performance status	< 80
Time from diagnosis to treatment with IFN- $\alpha$	< 12 months
Hemoglobin	< Lower limit of laboratory's reference range
Lactate dehydrogenase	> 1.5 x the upper limit of laboratory's range
Corrected serum calcium	> 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L)

<sup>1</sup>Favourable (low) risk, 0 risk factor; intermediate, 1-2 risk factors; poor (high) risk  $\geq 3$  risk factors.

- **METASTASECTOMIA:** la prognosi è peggiore in caso di metastasi metacrone. La resezione chirurgica di una metastasi **unica** è una valida opzione terapeutica, in particolare in casi di insorgenza >1 anno dalla diagnosi di RCC, età giovane, fattori prognostici favorevoli. La sopravvivenza a 5 anni sembra superiore in caso di resezione polmonare (54%) piuttosto che in caso di resezione cerebrale (18%). Le metastasi pancreatiche tendono a insorgere più tardivamente ma hanno buona prognosi se la loro resezione è possibile.
- **NEFRECTOMIA CITORIDUTTIVA:** è raccomandata in casi selezionati. Non sembra essere utile nei poor risks secondo MSKCC.
- **CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA:**
  - **IL-2:** [good]. [good risk]. **Citochina** che resta in prima linea in pazienti con RCC a buona prognosi. Glicoproteina naturale, attiva linfociti T e cellule NK con conseguente rilascio di citochine. Ha più effetti collaterali di IFN- $\alpha$ : *sindrome simil-influenzale, capillary leak syndrome* (ipotensione, oliguria, ipercreatininemia, imbibizione dell'interstizio polmonare, tosse, dispnea), *tossicità cardiaca* (aritmie). Solo pazienti con un profilo good-risk e istologia a cellule chiare mostrano un beneficio dalla immunoterapia con IL-2, anche con risposte relativamente durature, pur tenendo conto della tossicità.
  - **Sunitinib [SUTENT®]:** [good, intermediate risk RCC, non clear cell]. Inibitore multi-kinasi orale (**TKI**) che agisce principalmente su **VEGF-R** e **PDGF-R**, con attività antitumorale ed antiangiogenica. Effetti collaterali sono *diarrea, vomito, ipertensione, sindrome mano-piede, neutropenia*.
  - **Bevacizumab [AVASTIN®] + IFN- $\alpha$ :** [good, intermediate risk]. Anticorpo monoclonale umanizzato che colpisce direttamente **VEGF-ligando**. Ha mostrato efficacia in combinazione con IFN- $\alpha$ , glicoproteina naturale con proprietà antivirali, antiproliferative ed immunomodulatorie. Effetti collaterali: *proteinuria, fatigue, anoressia, astenia, nausea, sindrome simil-influenzale*.
  - **Pazopanib [VOTRIENT®]:** [good, intermediate risk]. Inibitore multi-kinasi orale (**TKI**) che colpisce **VEGF-R** 1-3, **PDGF-R** A e B, **c-KIT**, con selettività e affinità maggiore. Effetti collaterali: *diarrea, ipertensione, astenia, elevazione delle transaminasi*.
  - **Temsirolimus [TORISEL®]:** [poor risk RCC, non clear cell]. Inibitore EV molto selettivo di **mTOR**, di cui inibisce l'attività chinasi con soppressione di varie proteine implicate nei processi di angiogenesi, tra cui HIF e VEGF. Resta l'unico farmaco ad aver indotto un beneficio di sopravvivenza in pazienti a cattiva prognosi. Effetti collaterali: *rash cutaneo, astenia, mucosite, edemi, anoressia, anemia, ipertrigliceridemia, aumento di colesterolo e trigliceridi*.
- **CHEMIOTERAPIA DI SECONDA LINEA:**
  - **Sorafenib [NEXAVAR®]:** [prior cytokine RCC, non clear cell]. Piccolo inibitore multi-kinasi orale (**TKI**) di **VEGF-R** e recettori correlati, che inibisce anche il signalling intracellulare di **Raf kinasi**. Antiangiogenetico e antiproliferativo. Ha una discreta tollerabilità: i più frequenti effetti collaterali sono *diarrea, rash cutaneo, stanchezza, sindrome mano-piede, ipertensione*.
  - **Everolimus [AFINITOR®]:** [prior TKI]. Inibitore orale di **mTOR**.

**Table 10: 2010 EAU evidence-based recommendations for first- and second-line systemic therapy in mRCC**

Treatment	Risk or prior treatment	Recommended agent
1st-line therapy	Low- or intermediate-risk	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN-alpha
		Pazopanib
2nd-line therapy	High risk	Temsirolimus
	Prior cytokine	Sorafenib
		Pazopanib
	Prior VEGFR	Everolimus
	Prior mTOR(-)	Clinical trials

## FOLLOW-UP

Il tipo di sorveglianza dovrebbe essere stabilito in base al rischio di recidiva e metastasi. Il follow-up sarà tanto più stretto quanto più alto è il rischio di recidiva. Deve essere individualizzato in base al paziente.

In un **low risk**, può essere sufficiente **RX torace** e **ETG addome**; in un **intermediate** o **high risk**, al contrario, la **TC torace-addome** è di scelta. Dopo i **5 anni**, la frequenza dell'imaging dovrebbe essere ridotta. In caso di sintomatologia dolorosa ossea ex-novo e di ALP elevata, è opportuno aggiungere la **scintigrafia ossea**, dato il forte tropismo osseo della malattia, che può essere completata con una **RM**.

Il tasso di **recidiva locale** nel letto di resezione dopo chirurgia conservativa è 2-4%; è lievemente superiore dopo terapia ablativa. La comparsa di malattia al **rene controlaterale** è intorno al 1.2%. Il tasso di **recidiva locale** a livello della loggia renale dopo RN non supera il 2%, imputabile a tumore localmente avanzato, invasione linfonodale o metastasi surrenalica. La recidiva compare dopo una media di 1-2 anni dall'intervento ma può comparire anche >10 anni. Il tasso di **metastasi sistemiche** varia dal 20 al 30%; il sito di metastasi più frequente è il **polmone** (50-60%), seguito da **fegato, ossa, cervello** e **surrene**. Tutte le sedi corporee sono possibili per il tumore del rene. In malattia **localmente avanzata** (pT3-T4) il tasso di recidiva avviene tipicamente entro i **2 anni**, con un tasso di recidiva addominale più alto rispetto alle forme **organo-confinate** (pT1-T2), in cui la ripresa di malattia avviene in media dopo **24-36 mesi**, colpendo preferenzialmente polmone ed ossa.

Risk profile	Treatment	Surveillance						
		6 months	1 year	2 years	3 years	4 years	5 year	After 5 years
Low	RN/PN only	CXR and US	CXR and US	CXR and US	CXR and US	CXR and US	CXR and US	Discharge
Intermediate	RN/PN/cryo/RFA	CT	CXR and US	CT	CXR and US	CXR and US	CT	Yearly CXR and US
High	RN/PN/cryo/RFA	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CXR/CT alternate years

*RN = radical nephrectomy; PN = partial nephrectomy; CXR = chest X-ray; US = ultrasound of kidneys and renal bed; CT = CT of chest and abdomen; cyro = cryotherapy; RFA = radiofrequency ablation.*

### FOLLOW-UP DOPO NEFRECTOMIA TOTALE

La sorveglianza in base alle Canadian Guidelines prevede:

- **RN, pT1:** **RX torace** ogni anno; **TC addome** a 4 mesi, 2 e 5 anni.
- **RN, pT2:** **RX torace** ogni 6 mesi per 3 anni, poi annuale; **TC addome** a 4 mesi, 1, 3, 5, 7 e 9 anni.
- **High risk:** **TC addome** di routine

### FOLLOW-UP DOPO NEFRECTOMIA PARZIALE

Non c'è consenso sul follow-up. Il follow-up per pT1 è uguale a quello della RN.

- **RN, pT1:** **RX torace** ogni anno; **TC addome** a 4 mesi, 2 e 5 anni. **ETG addome** ogni anno.

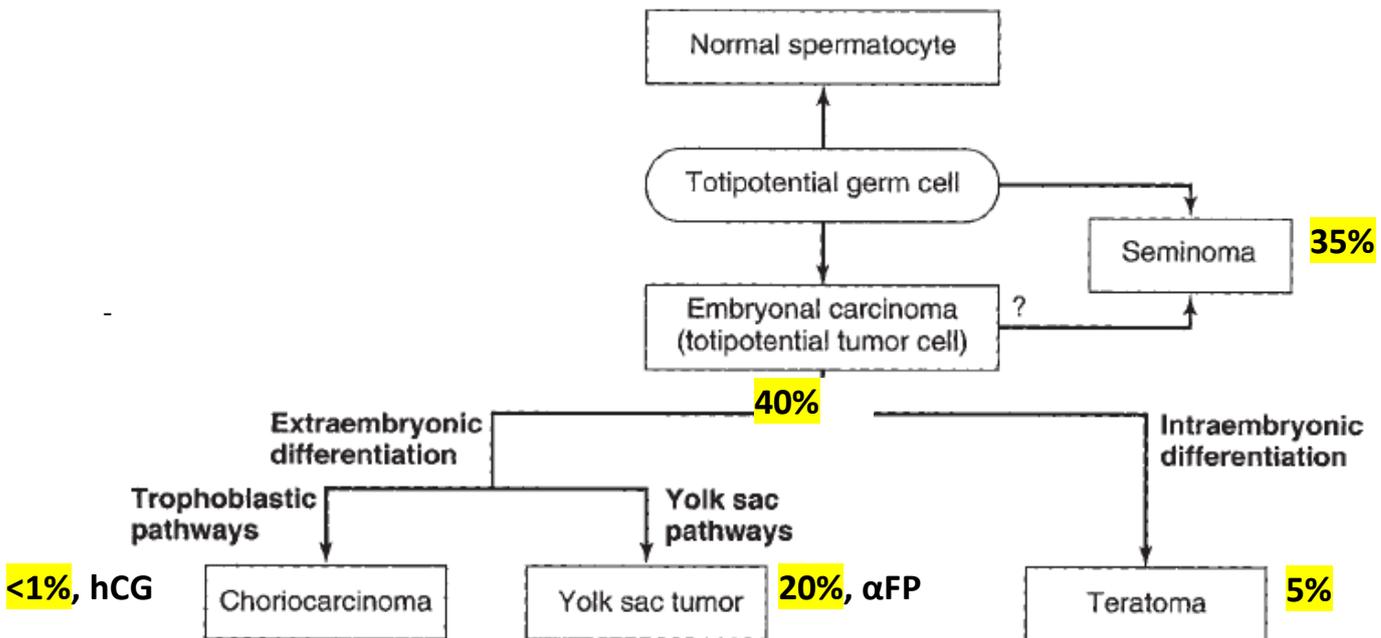
## TESTICULAR CANCER

I tumori maligni del testicolo rappresentano l'1-1.5% delle neoplasie del maschio, con un'incidenza di 3-6/100.000. Solo 1-2% dei casi è bilaterale. Il 90-95% dei tumori primari è **germinale** (*seminoma e NSGCT – non seminomatous germ cell tumour*); il resto è composto da neoplasie **non-germinali** (*a cellule di Leydig, a cellule di Sertoli, gonadoblastoma*). Il picco di incidenza è **30** anni per i non-seminomi e **40** anni per i seminomi. Circa il 5% dei tumori germinali sorge in siti extragonadici, in particolare *mediastino e retroperitoneo*.

### FATTORI DI RISCHIO

- **CRIPTORCHIDISMO**: causa un rischio aumentato di 40-70x. L'orchidopessi non altera il potenziale maligno del testicolo criptorchide.
- **ESTROGENI IN GRAVIDANZA**: RR 2.8-5.3 di tumore testicolare nel feto.
- **TRAUMA, ATROFIA TESTICOLARE DA INFEZIONE**.
- **FAMILIARITA'**: la storia di tumore del testicolo nei parenti di 1° grado è associata al tumore.
- **SINDROME DI KLINEFELTER**.

### TUMORIGENESI DEI TUMORI GERMINALI



La cellula germinale totipotente può, nello sviluppo embrionale, intraprendere vari pathways.

## ANATOMIA PATOLOGICA

**1) SEMINOMA (35%):** ci sono 3 sottotipi istologici, senza variazioni prognostiche:

- **CLASSICO (85%):** più comune ai **40 aa**. Si osservano noduli grigi coalescenti e aree di necrosi; le cellule tumorali, a citoplasma chiaro e nuclei intensamente colorati, sono riunite in pseudolobuli separati da uno stroma sovente infiltrato da *linfociti*. Il testicolo è uniformemente ingrandito. Si osservano elementi sincizio-trofoblastici nel 10-15%, da cui la produzione di **hCG**.
- **ANAPLASTICO (5-10%):** >3 mitosi per campo, con alto grado di pleomorfismo nucleare. Tende a presentarsi a uno stadio più avanzato.
- **SPERMATOCITICO (5-10%):** più comune **>50 aa**. Di dimensioni maggiori, al taglio è gelatinoso e grigio pallido. Le cellule hanno una grande differenza di dimensioni, con citoplasma densamente colorato e nuclei tondi che contengono cromatina condensata. La prognosi è favorevole.

Il seminoma è fortemente **radiosensibile** e anche **chemiosensibile**.

**2) CARCINOMA EMBRIONARIO (20-30%):**

Colpisce soggetti di **20-30 aa**. Il testicolo è poco ingrandito, bernoccolato. Il tumore al taglio è irregolare, grigiastro, con aree necrotiche ed emorragiche. Si hanno cellule epiteliali primitive, anaplastiche, in uno stroma privo di caratteri distintivi.

- **VARIANTE ADULTO:** marcato pleomorfismo, cellule giganti e figure mitotiche sono comuni. Si può osservare *estesa necrosi ed emorragia*. Spesso si hanno tipi misti.
- **VARIANTE INFANTILE (TUMORE DEL SACCO VITELLINO o TUMORE DEL SENO ENDODERMICO):** è **il tumore più comune in neonati e bambini**. È responsabile della produzione di **αFP**, e si trova anche nei tipi misti dell'adulto. Le cellule hanno citoplasma con vacuoli di grasso e glicogeno, e sono separate da grossi spazi cistici. Si notano *corpi embrioidi*, cavità circondate da cito- e sincizio-trofoblasto.

Sono molto frequenti le **metastasi**. Importante la ricerca di **αFP** e **hCG**.

**3) TERATOMA (5%):** si può avere sia nei **bambini** che negli **adulti (30 aa)**. Istologicamente benigno, va considerato maligno. È una massa nodulare, multicistica al taglio, ripiena di materiale chiaro, gelatinoso o mucinoso. Le aree solide sono costituite da tessuti di natura ecto-, endo- e mesodermica in differenti stadi di maturazione.

- **MATURO (33%):** tessuti *ben differenziati* derivati da *ectoderma* (epitelio squamoso o tessuto neurale), *endoderma* (tessuto intestinale, respiratorio, pancreatico) e *mesoderma* (muscolo liscio o striato, cartilagine, osso).
- **IMMATURO:** tessuti *poco o indifferenziati*; presentano mitosi e sono sempre **maligni**.
- **CANCERIZZATI:** di rilievo eccezionale nel testicolo.

**4) CORIONCARCINOMA (<1%):** è rara la forma pura. Le lesioni tendono ad essere piccole entro il testicolo, con *emorragia centrale*. Si individuano componenti di cito- e sinciziotrofoblasto. Gli cellule sinciziali sono *grandi, multinucleate*, con citoplasma eosinofilo e vacuolato e nuclei grandi e irregolari. I citotrofoblasti sono cellule uniformi con citoplasma chiaro e nucleo singolo.

I coriocarcinomi sono **aggressivi** e hanno una **precoce diffusione ematogena**. Producono **β-HCG**.

**5) MISTO (40%):** la prognosi dei tumori misti è quella della componente a malignità più elevata.

- **25%** **TERATOCARCINOMI** (*teratoma + carcinoma embrionario*)
- **5%** *seminoma + carcinoma embrionario*
- **2%** *seminoma + teratoma*

**6) CIS:** è stata dimostrata la presenza di CIS nel 5% dei testicoli controlaterali ad un tumore testicolare; se diagnosticato, il CIS è di solito trattato con RT.

# DIAGNOSI

## 1. SINTOMI

- **MASSA TESTICOLARE:** normalmente si palpa una massa **solida e non dolente**, a volte accompagnata ad idrocele. Nel 20% dei casi il primo sintomo è il **dolore** scrotale. Nel 10%, mima una orchite-epididimite. La trans-illuminazione scrotale può differenziare una massa liquida da una solida. Importante palpare i **linfonodi scaleni** e **sovraclavari**, sedi possibili di metastasi.
- **GINECOMASTIA:** presente 7% dei casi, tipicamente nei tumori non seminomatosi.
- **SINTOMI SISTEMICI DA MALATTIA METASTATICA:** presenti nel 10% dei casi: dolore alla schiena (**MTS retroperitoneali**), tosse o dispnea (**MTS polmonari**), anoressia, nausea, vomito (**MTS retroduodenali**), dolore osseo (**MTS scheletriche**), gonfiore alle estremità inferiori (**ostruzione cavale**).

## 2. ECOGRAFIA SCROTALE

Utile nella diagnosi differenziale con epididimite, idrocele, spermatocele, ernia inguinale. La sua **sensibilità** è quasi del 100% e determina se la massa è intra- o extratesticolare. L'ETG è raccomandata nel follow-up del testicolo controlaterale e nel follow-up dei pazienti a rischio (<12 cc, atrofia, parenchima disomogeneo). La microlitiasi testicolare non è, da sola, una indicazione per ulteriore screening ETG. La **RM** offre sensibilità 100% e specificità 95-100% ma il suo costo è troppo elevato per la routine diagnostica.

## 3. MARKERS TUMORALI: AFP, hCG, LDH

Sono fattori prognostici e contribuiscono a diagnosi e staging. Monitorano anche la progressione di malattia o la risposta alla terapia. Circa il 50% dei pazienti con massa retroperitoneale a basso volume non presenta elevazione dei markers.

- **AFP:** prodotto dalle cellule del **sacco vitellino**, è presente solo in tracce oltre 1 anno di età. È elevato in *gravidanza, epatite, epatocarcinomi, K polmone e K pancreas*. Aumenta nel 50-70% dei **NSGCT**. Non si trova mai nei seminomi puri o nei coriocarcinomi. Emivita sierica: **5-7 gg**.

VALORI POST-OPERATORI: **<1.000**: buona prognosi. **>10.000**: prognosi sfavorevole: la persistenza di valori elevati 4 settimane dopo l'orchietomia è indice di malattia metastatica.

- **hCG:** espressione dei **trofoblasti**. È elevato in *gravidanza* (sincizio trofoblasto nella placenta), *epatocarcinomi, K polmone e K pancreas*. Aumenta nel 40-60% dei **NSGCT** (componente di corio carcinoma o teratocarcinoma!). Fino al 30% dei **seminomi** può avere un aumento di hCG nel corso di malattia. Emivita sierica: **2-3 gg**.

VALORI POST-OPERATORI: **<5.000**: buona prognosi; **>50.000**: prognosi sfavorevole. La persistenza di alti livelli di hCG 7 giorni dopo l'orchietomia è indice di malattia metastatica.

- **LDH:** meno specifico, è un indice di distruzione cellulare ed è proporzionale al volume tumorale. È elevato nelle *lisi cellulari* in muscoli, fegato, rene, cervello. È elevato nell'80% dei tumori **avanzati**. Può essere un indice di malattia residua dopo terapia, sia nei seminomi che NSGCT.

VALORI POST-OPERATORI: **<1.5x** buona prognosi; **>10x** prognosi sfavorevole.

	hCG (%)	AFP (%)
Seminoma	7	0
Teratoma	25	38
Teratocarcinoma	57	64
Embryonal	60	70
Choriocarcinoma	100	0

#### 4. ESPLORAZIONE INGUINALE ED ORCHIECTOMIA

È fondamentale l'esplorazione inguinale con esterizzazione del testicolo in caso di sospetto. Se la diagnosi non è chiara, occorre una **biopsia testicolare** per l'esame istologico estemporaneo. Una **organ-sparing surgery** può essere considerata, in **tumori bilaterali** o in caso di **testicolo solitario**, se il volume tumorale è <30%; in tali casi, tutti i pazienti devono essere trattati con **RT adiuvante** (20 Gy), con conseguente infertilità e rischio di insufficienza delle cellule di Leydig sul long-term. L'orchietomia prevede rimozione in blocco di testicolo, albuginea e deferente.

#### 5. BIOPSIA DEL TESTICOLO CONTROLATERALE

La bassa incidenza di **TIN** (*intratubular germ cell neoplasia*, **9%**, associata ad un rischio del 50% di sviluppare tumore testicolare a 5 anni) e tumore testicolare metacrono controlaterale (**2.5%**) rende controversa la raccomandazione di una biopsia controlaterale di routine. È raccomandata solo ai pazienti ad **alto rischio di TIN controlaterale**: *volume <12 cc, storia di criptorchidismo, scarsa spermatogenesi* (Johnson score 1-3) ed *età <40 anni*. Se il TIN viene diagnosticato, la **RT locale** è il trattamento di scelta.

### STADIAZIONE

Gli esami di stadiazione valutano la presenza di metastasi linfatiche o viscerali e la cinetica dei markers. I tumori germinali si diffondono principalmente per **via linfatica**, ad eccezione del coriocarcinoma, che ha una precoce diffusione ematogena.

I **LINFONODI** afferenti del testicolo si estendono da **T1** a **L4** e sono concentrati all'ilo renale, per via della comune origine embriologica con il rene. Sono possibili metastasi **cross-over** da dx a sn! I linfonodi colpiti a **dx** sono **interaortocavali**, a **sn** sono **para-aortici**. In caso di invasione scrotale o della tunica albuginea, possono essere interessati anche i linfonodi inguinali! Occorre valutare in particolare i linfonodi retroperitoneali, mediastinici e sovraclaveari.

Le **METASTASI VISCERALI** interessano **pulmone**, **milza**, fegato, cervello, osso, rene, surrene, tratto gastrointestinale.

- **MARKERS SIERICI**: la persistenza di elevati valori sierici dopo orchietomia può indicare la presenza di malattia metastatica. Anche durante chemioterapia i markers dovrebbero calare. L'emivita sierica di **AFP** è **5-7 gg**, di **hCG** **2-3 gg**.
- **TC (RM) ADDOME-PELVI CON MDC**: ha una sensibilità del 70-80% nel determinare lo stato dei linfonodi retroperitoneali. Si usa la **RM** quando la TC è controindicata.
- **RX (TC) TORACE**: RX torace è l'esame di routine per esaminare il torace nel **seminoma** con TC addome-pelvi negativa. La **TC** è raccomandata in **NSGCT**, poiché fino al 10% dei casi si presenta con piccoli noduli sub pleurici non visibili radiologicamente.
- **FDG-PET**: non è raccomandata di routine nella stadiazione. Si usa nel follow-up dei pazienti con seminoma con **massa residua** almeno dopo 4 settimane dalla **CT**, per decidere tra watchful waiting e trattamento attivo.

## TNM STAGING

**Table 4: TNM classification for testicular cancer (UICC, 2009, 7th edn [57])**

<b>pT</b>	<b>Primary tumour<sup>1</sup></b> pTX Primary tumour cannot be assessed (see note 1) pT0 No evidence of primary tumour (e.g. histological scar in testis) pTis Intratubular germ cell neoplasia (testicular intraepithelial neoplasia) pT1 Tumour limited to testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion: tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis pT2 Tumour limited to testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumour extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis pT3 Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion pT4 Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion
<b>N</b>	<b>Regional lymph nodes clinical</b> NX Regional lymph nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastasis N1 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension N2 Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, any one mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension N3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
<b>pN</b>	<b>Pathological</b> pNX Regional lymph nodes cannot be assessed pN0 No regional lymph node metastasis pN1 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension and 5 or fewer positive nodes, none more than 2 cm in greatest dimension pN2 Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or more than 5 nodes positive, none more than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumour pN3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
<b>M</b>	<b>Distant metastasis</b> MX Distant metastasis cannot be assessed M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis M1a Non-regional lymph node(s) or lung M1b Other sites
<b>S</b>	<b>Serum tumour markers</b> Sx Serum marker studies not available or not performed S0 Serum marker study levels within normal limits

	<b>LDH (U/l)</b>	<b>hCG (mIU/ml)</b>	<b>AFP (ng/ml)</b>
S1	< 1.5 x N and	< 5,000 and	< 1,000
S2	1.5-10 x N or	5,000-50,000 or	1,000-10,000
S3	> 10 x N or	> 50,000 or	> 10,000

## STADIAZIONE

**STADIO I:** tumore confinato al **testicolo**.

- **IA:** tumore confinato a **testicolo** ed **epididimo (pT1N0M0)**. I markers tumorali sono normali.
- **IB:** tumore diffuso oltre la tunica **albuginea** o nel **deferente** o nello **scroto (pT2-pT4N0M0)**; può avere invasione vascolare o linfatica del testicolo. I markers tumorali sono normali.
- **IS:** markers tumorali persistentemente elevati (di solito in aumento) dopo orchietomia, indice di malattia metastatica subclinica.

**STADIO II:** interessamento **LN retroperitoneali (pN+)**.

- **IIA (non-bulky, N1):** tumore in testicolo, deferente o scroto, diffuso a  $\leq 5$  **LN addominali**, tutti **<2 cm**. I markers tumorali sono lievemente sopra la norma.
- **IIB (bulky, N2):** tumore in testicolo, deferente o scroto, diffuso a  $\leq 5$  **LN addominali**, di cui almeno uno **2-5 cm**, oppure diffuso a  $>5$  **LN addominali**, tutti **<5 cm**. I markers tumorali sono normali o lievemente sopra la norma.
- **IIC (bulky, N3):** tumore in testicolo, deferente o scroto, diffuso ad un **LN addominale >5 cm**. I markers tumorali sono normali o lievemente sopra la norma.

**STADIO III:** coinvolgimento **LN sopradiaframmatici** o **MTS viscerali (pM+)**.

- **IIIA (non-bulky, M1):** tumore in testicolo, deferente o scroto, diffuso a uno o più **LN addominali** e anche a **LN distanti** o al **polmone**. I markers tumorali sono normali o lievemente sopra la norma.
- **IIB (bulky, M1):** tumore in testicolo, deferente o scroto, diffuso a **LN addominali** e **LN distanti** o ai **polmoni**. I markers tumorali sono normali o alti.
- **IIC (bulky, M2):** tumore in testicolo, deferente o scroto, diffuso a **LN addominali** e **LN distanti**, o ai **polmoni** o **dovunque altro** nel corpo. I markers tumorali sono normali o molto alti.

## PROGNOSTIC RISK FACTORS

Table 4: Prognostic factors for occult metastatic disease in testicular cancer

	For seminoma	For non-seminoma
<b>Pathological (for stage I)</b>		
Histopathological type	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumour size (<math>&gt; 4</math> cm)</li> <li>• Invasion of the rete testis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascular/lymphatic in or peri-tumoural invasion</li> <li>• Proliferation rate <math>&gt; 70\%</math></li> <li>• Percentage of embryonal carcinoma <math>&gt; 50\%</math></li> </ul>
<b>Clinical (for metastatic disease)</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary location</li> <li>• Elevation of tumour marker levels</li> <li>• Presence of non-pulmonary visceral metastasis</li> </ul>	

## TERAPIA

È fondamentale l'esplorazione chirurgica del testicolo, mentre sono da evitare le biopsie testicolari. Se la diagnosi estemporanea di tumore testicolare viene confermata, si procede all'**orchifunicolectomia** e all'**esplorazione inguinale**, legando il dotto deferente al livello dell'anello inguinale interno.

Prima della chirurgia, occorre una valutazione della fertilità (dosaggio di testosterone, LH, FSH, esame del liquido seminale). La **criopreservazione** del seme deve essere proposta al paziente.

## STADIO I

confinato al **testicolo (pT1-pT4N0M0)**

- **SEMINOMA**: è tipicamente radiosensibile.
  - **ORCHIFUNICOLECTOMIA + SORVEGLIANZA ATTIVA**: opzione possibile in uomini con seminoma <3 cm e markers negativi dopo orchifunicolectomia. Rischio di recidiva: **15-20%** (metastasi subcliniche sottodiaframmatiche). Follow-up: >5 anni (recidive long-term). Recidive: **RT di salvataggio** in sede di recidiva, oppure **CT di salvataggio**.
  - **ORCHIFUNICOLECTOMIA + CT ADIUVANTE**: 2 cicli di **carboplatino** riducono il rischio di recidiva al **1-4%**. Il trattamento è ben tollerato, con moderati effetti collaterali.
  - **ORCHIFUNICOLECTOMIA + RT ADIUVANTE**: la RT adjuvante (**20-24 Gy**) al para-aortic (**PA**) field o al hockey-stick field (**LN para-aortici** ed **iliaci omolaterali**) riduce il rischio di recidiva al **1-3%**. Recidive: colpiscono tipicamente i LN sopradiaframmatici, i polmoni o l'ilo renale sn. Effetti collaterali: moderata tossicità GI, neoplasie germinali secondarie long-term, infertilità.
- **NSGCT**: dimostrano molta meno radiosensibilità.
  - **ORCHIFUNICOLECTOMIA + SORVEGLIANZA ATTIVA**: opzione possibile nei **low-risk** (pT1, N0, M0, senza invasione vascolare). Rischio di recidiva: **30%**. L'80% delle recidive avviene nei primi 12 mesi, tipicamente nel retroperitoneo. Follow-up: >5 anni (recidive long-term). Recidive: **CT di salvataggio (PEB)** e **chirurgia delle masse residue**.
  - **ORCHIFUNICOLECTOMIA + CT ADIUVANTE**: 2 cicli di **PEB** (cisplatino, etoposide, bleomicina) è il trattamento primario in pazienti **high-risk** di recidiva (pT2-4, N0, M0, rischio del **50%**). Resta un'opzione per i low-risk. Non sembra colpire la fertilità o l'attività sessuale. Effetti collaterali: tossicità polmonare da bleomicina, neuropatia da cisplatino, rischio aumentato di eventi cardiovascolari e di sviluppare neoplasie secondarie. Rischio di recidiva: **3%**. Recidiva: **CT (PEB)** e **chirurgia post-CT**.
  - **ORCHIFUNICOLECTOMIA + NERVE-SPARING RPLND**: la linfadenectomia retroperitoneale resta un'opzione per i low-risk che non vogliono la sola sorveglianza e per gli high-risk che non vogliono CT adjuvante. Circa il 30% alla RPLND ha metastasi linfonodali. Se la RPLND rivela **PN+**, occorrono cicli di **CT** (rischio di recidiva con sola sorveglianza del 30%, ridotto al 2% con CT) e **chirurgia delle masse residue**. La CT adjuvante ha mostrato una superiorità nel ridurre le recidive rispetto alla RPLND (2-yr RFS 99.4% vs 92.4%).

## MALATTIA METASTATICA LOW-VOLUME (IIA/B)

interessamento **LN retroperitoneali (pN+)**.

- **SEMINOMA:**

- **ORCHIFUNICOLECTOMIA + RT:** il campo standard è l'hockey field (LN para-aortici ed iliaci omolaterali, **30-36 Gy**). In stadio **IIB**, i bordi laterali devono includere i LN metastatici con un margine di sicurezza di 1-1.5 cm. 6-yr RFS: 92% IIA, 90% IIB. **OS: 100%**.
- **ORCHIFUNICOLECTOMIA + CT:** 4 cicli di etoposide e cisplatino (EP) o 3 di PEB. La CT è un'alternativa alla RT nello stadio **IIB**.

- **NSGCT:**

- **ORCHIFUNICOLECTOMIA + RPLND:** in stadio **IIA con markers negativi**. Si può scegliere anche la sorveglianza a 6 settimane, per valutare se la lesione è in crescita. Una lesione che si rimpicciolisce è indice di patologia non maligna; una lesione in crescita senza incremento dei markers è indice di teratoma o tumore indifferenziato e necessita di **RPLND**. Se si ha incremento dei markers, non occorre la chirurgia, bensì la **CT** con PEB. Se residua una massa, occorre la resezione chirurgica del tumore residuo. La PET non ha ruolo in questa situazione.
- **ORCHIFUNICOLECTOMIA + CT:** in stadio **IIA con markers positivi** e **IIB**. Se il paziente non vuole CT primaria, si può eseguire RPLND + CT adiuvante. La cura con entrambi gli approcci raggiunge il **98%**.

## MALATTIA METASTATICA AVANZATA (III)

coinvolgimento **LN sopradiaframmatici** o **viscerale (pM+)**.

- **CT PRIMARIA:** il trattamento primario nella malattia metastatica avanzata è 3-4 cicli di **PEB**, a seconda della classificazione di rischio, a intervalli di 21 giorni. Nel gruppo a prognosi peggiore, la 5-yr PFS è 45-50%. Non ci sono modiche terapeutiche per pazienti con condizioni generali scadenti (Karnofsky <50%, estesa infiltrazione epatica (>50%) o polmonare).
- **RISTADIAZIONE:** **imaging** e **markers tumorali**. In caso di calo dei markers ma metastasi in crescita, la **resezione del tumore** è obbligatoria. In caso di aumento dei markers, i pazienti sono candidabili a nuovi trials di **CT**.
- **CHIRURGIA SU MASSA RESIDUA:**
  - la massa residua di **seminoma** non deve essere subito resecata, bensì controllata con imaging e markers. Dopo 2 mesi dalla CT, è utile la **FDG-PET** se la massa residua è **>3 cm**. In caso di progressione, è indicata una **terapia di salvataggio** (CT, chirurgia, RT)
  - la massa residua visibile di **NSGCT**, con markers normalizzati, deve essere asportata chirurgicamente: tutte le aree metastatiche **>1 cm** devono essere **resecate** entro 4-6 settimane dalla CT. In caso di resezione incompleta, 2 cicli di CT adiuvante (cisplatin-based) possono essere somministrati (eccetto teratoma).
- **CT DI SALVATAGGIO:** porta a remissioni long-term nel 50% dei pazienti che recidivano dopo CT di prima linea.
- **LATE RELAPSE:** recidiva **>2 anni** dopo CT per NSCGT metastatico. Dovrebbe essere trattata con **chirurgia immediata**, senza badare ai markers. Se la resezione non è completa, occorre una **CT di salvataggio**, seguita eventualmente da una chirurgia secondaria. In acso di malattia refrattaria non resecabile ma localizzata, si può considerare la **RT di salvataggio**.
- **METASTASI CEREBRALI:** sopravvivenza a 5-yrs del 30-40%; se compaiono come malattia recidiva la sopravvivenza è 2-5%. Si possono trattare con CT ed eventualmente RT di consolidamento. La chirurgia può essere usata per metastasi solitaria persistente.

## FOLLOW-UP

La maggior parte delle recidive avvengono entro i primi **2 anni** dopo terapia; le recidive tardive possono avvenire anche dopo **5 anni**, dunque occorre un follow-up annuale a vita. Dopo RPLND, la recidiva retroperitoneale è rara, e il **torace** è il sito principale di recidiva. Dopo CT o RT, si ha un rischio aumentato di sviluppare tumori secondari.

### SEMINOMA STADIO I

Il **70-80%** dei pazienti con seminoma è stadio I alla diagnosi; nel **15-20%** c'è un interessamento linfonodale retroperitoneale, e solo il **5%** ha metastasi a distanza. Il tasso di recidiva è **1-20%**, a seconda della terapia post-orchietomia. Solo fino al 30% dei seminomi si presenta con elevazione di hCG alla diagnosi, dunque spesso i markers non sono affidabili nel follow-up.

**Table 14: Recommended follow-up schedule for post-orchidectomy surveillance, radiotherapy or chemotherapy: stage I seminoma**

Procedure	Year			
	1	2	3-4	5-10
Physical examination	3 times	3 times	Once/year	Once/year
Tumour markers	3 times	3 times	Once/year	Once/year
Chest X-ray	Twice	Twice		
Abdominopelvic CT scan	Twice	Twice		

### NSGCT STADIO I

Circa il 5% dei NSGCT stadio I si presenta con elevati livelli di markers tumorali dopo orchietomia, e fino al **25-30%** recidiva durante i primi 2 anni. Le recidive possono verificarsi anche dopo 3-5 anni, tipicamente nel retroperitoneo (20%) e in mediastino e polmoni (10%). In caso di protocollo di sorveglianza dopo sola orchietomia, occorre eseguire **TC addome-pelvi** 2 volte all'anno.

**Table 13: Recommended follow-up schedule after retroperitoneal lymphadenectomy or adjuvant chemotherapy: stage I non-seminoma**

Procedure	Year			
	1	2	3-5	6-10
Physical examination	4 times	4 times	Once/year	Once/year
Tumour markers	4 times	4 times	Once/year	Once/year
Chest X-ray	Twice	Twice		
Abdominopelvic CT scan	Once	Once		

### SEMINOMA E NON-SEMINOMA STADIO II-III

In NSGCT **stadio II** sono raggiunti tassi di sopravvivenza del **97%**, a patto che le recidive siano identificate in tempo. Nello **stadio III**, la combinazione di CT e chirurgia (terapia multimodale) ottiene tassi di cura del **65-85%**, a seconda dell'estensione iniziale di malattia.

**Table 11: Recommended minimum follow-up schedule in advanced NSGCT and seminoma**

Procedure	Year			
	1	2	3-5	Thereafter
Physical examination	4 times	4 times	Twice per year	Once per year
Tumour markers	4 times	4 times	Twice per year	Once per year
Chest X-ray	4 times	4 times	Twice per year	Once per year
Abdominopelvic CT scan <sup>*†</sup>	Twice	Twice	Once per year	Once per year
Chest CT scan <sup>†‡</sup>	As indicated	As indicated	As indicated	As indicated
Brain CT scan <sup>§</sup>	As indicated	As indicated	As indicated	As indicated

*CT = computed tomography scan.*

*\*Abdominal CT scanning must be performed at least annually if teratoma is found in the retroperitoneum.*

*†If the post-chemotherapy evaluation in a seminoma patient shows any mass > 3 cm, the appropriate CT scan should be repeated 2 and 4 months later to ensure that the mass is continuing to regress. If available, FDG-PET scanning can be performed.*

*‡A chest CT scan is indicated if abnormality is detected on chest X-ray and after pulmonary resection.*

*§In patients with headaches, focal neurological findings, or any central nervous system symptoms.*

## TESTICULAR STROMAL TUMOURS

I tumori stromali sono rari e rappresentano il **2-4%** dei tumori del testicolo. Tuttavia, solo i tumori a cellule di Leydig e di Sertoli hanno una rilevanza clinica.

### 1. TUMORI A CELLULE DI LEYDIG (1-3%)

Sono caratterizzati da distribuzione bimodale: **3-9** anni e **30-60** anni. Sono bilaterali nel 3%. Occasionalmente, si associano alla Klinefelter; non sono mai associati al criptorchidismo. Sono lesioni ben delineate, fino a **5 cm**, solide, giallastre. Necrosi ed emorragia sono presenti nel 30%. Al di sotto dei 5 mm, si parla di iperplasia a cellule di Leydig. Circa il **10%** è maligno!

**DIAGNOSI:** massa testicolare o diagnosi incidentale. Disordini ormonali (80%), virilizzazione in bambini prepuberi, ginecomastia (30%). Gli esami diagnostici devono includere **markers** (negativi), **dosaggi ormonali** (testosterone basso, LH e FSH alti, estrogeni ed estradiolo alti, progesterone, cortisolo), **ETG** di entrambi i testicoli, **TC torace-addome**. Casi metastatici sono presenti solo nel **10%**.

**TERAPIA:** si raccomanda una procedura **organ-sparing** nelle lesioni piccole intraparenchimali, per ottenere un istologico. Nei tumori stromali con segni istologici di malignità, soprattutto in età avanzata, l'**orchifunicolectomia + RPLND** è raccomandata per prevenire le metastasi. Senza segni istologici di malignità, la terapia è conservativa ed è indicata una sorveglianza con TC. I tumori metastatici a linfonodi, polmone, fegato o ossa rispondono poco a CT o RT e la sopravvivenza è scarsa.

### 2. TUMORI A CELLULE DI SERTOLI (<1%)

L'età media alla diagnosi è **45** anni, con rari casi **<20** anni. In rare occasioni, tali tumori si sviluppano in pazienti con insensibilità agli androgeni o sindrome di Peutz-Jeghers. Sono ben circoscritti, bianco-giallastri, circa di **3.5 cm**. Circa il **10-22%** è maligno! Ci sono 3 forme: classico tumore a cellule di Sertoli, variante a grandi cellule con calcificazioni, variante sclerosante.

**DIAGNOSI:** massa testicolare o diagnosi incidentale. Disordini ormonali e ginecomastia sono rari. Gli esami diagnostici includono **markers** (negativi), **dosaggi ormonali** (testosterone, LH, FSH; infrequenti le alterazioni ormonali), **ETG** di entrambi i testicoli (masse ipoecogene, se calcificazioni iperecogenicità), **TC torace-addome**. L'**11%** vede metastasi long-term. È importante un approccio organ-sparing in piccole lesioni intraparenchimali, finché non è disponibile un istologico.

**TERAPIA:** si raccomanda una procedura **organ-sparing** nelle lesioni piccole intraparenchimali, per ottenere un istologico. Nei tumori stromali con segni istologici di malignità, soprattutto in età avanzata, l'**orchifunicolectomia + RPLND** è raccomandata per prevenire le metastasi. Senza segni istologici di malignità, la terapia è conservativa ed è indicata una sorveglianza con TC. I tumori metastatici a linfonodi, polmone, fegato o ossa rispondono poco a CT o RT e la sopravvivenza è scarsa.

### 3. GONADOBLASTOMI (0.5%)

Quasi unicamente visti in pazienti con **disgenesie gonadiche** con genitali ambigui. Tumori bilaterali sono presenti nel 40% dei casi.

**DIAGNOSI:** i 4/5 dei pazienti sono fenotipicamente **femmine**; i maschi presentano tipicamente **criptorchidismo**.

**TERAPIA: ORCHIFUNICOLECTOMIA.** In caso di disgenesia gonadica, è raccomandata l'asportazione della gonade contro laterale.

## TESTICULAR LYMPHOMA

**5%**. È il più comune tumore testicolare in un paziente **>50** anni ed il più comune tumore secondario del testicolo. Comune la necrosi o l'emorragia della lesione.

- *Manifestazione tardiva di un linfoma diffuso.*
- *Presentazione iniziale di una malattia clinicamente occulta.*
- *Malattia primitiva extranodale.*

**DIAGNOSI:** massa non dolorosa del testicolo; sintomi generalizzati in ¼ dei pazienti.

**TERAPIA:** l'**ORCHIFUNICOLECTOMIA** è riservata per i casi di linfoma primario sospetto; **CT ADIUVANTE** e consulto oncologico.

## PENILE CANCER

Il cancro del pene è una forma rara di SCC. Origina tipicamente nell'epitelio del prepuzio interno e del glande. Ha una patogenesi simile al SCC di orofaringe e genitali femminili. L'incidenza è bassa nei paesi occidentali (<1:100.000) e cresce con l'età.

**FATTORI DI RISCHIO:** **fimosi**, **scarsa igiene locale**, **condizioni infiammatorie croniche** (balanopostite, lichen sclerosus), **fumo di sigaretta**. Sono stati tipizzati gli **HPV** responsabili di trasmissione sessuale di condilomi acuminati e SCC (HPV-16 e 18). La circoncisione precoce riduce il rischio di 3-5x.

### ANATOMIA PATOLOGICA

- 1. SCC:** rappresenta >95% dei casi di lesione maligna del pene. Il basaloide è molto aggressivo.
- 2. Carcinoma a cellule basali:** più raro.
- 3. Melanoma maligno:** più raro.

#### Types of SCC

- Classic
- Basaloid
- Verrucous and its varieties :
  - Warty (condylomatous) carcinoma
  - Verrucous carcinoma
  - Papillary carcinoma
  - Hybrid verrucous carcinoma
  - Mixed carcinomas (warty basaloid and adenobasaloid carcinoma)
- Sarcomatoid
- Adenosquamous

#### Growth patterns of SCC

- Superficial spread
- Nodular or vertical-phase growth
- Verrucous

#### Differentiation grading systems for SCC

- Broders' grading system (8)
- Maiche's system score (9)

### LESIONI PREMALIGNNE

Comprendono la **papulosi bowenoide del pene** e la **balanite xerotica obliterans** (lichen sclerosus et atrophicus). Il **morbo di Bowen** e l'**eritroplasia di Queyrat** sono lesioni ad alto rischio di sviluppare SCC del pene (carcinoma in situ, fino ad 1/3).

### SCC: RISCHIO METASTATICO

- **Condilomatoso:** 18% LND.
- **SCC:** 57% LND.
- **Sarcomatoide:** 89% LND.

## DIAGNOSI

### 1. ESAME OBIETTIVO

Fornisce più informazioni dell'ETG nel valutare l'infiltrazione ai corpi cavernosi. La FIC con **prostaglandina E1** in combinazione con la **RM** è utile nell'escludere l'invasione nei corpi cavernosi e valutare le indicazioni a una glandectomia. L'esame obiettivo deve includere la palpazione inguinale alla ricerca di LND sospetti.

### 2. BIOPSIA PENIENA

Occorre solo se c'è un **dubbio** sull'esatta natura della lesione (melanoma, metastasi...) o se il trattamento dei **linfonodi** si basa sulle informazioni preoperatorie (risk-adapted strategy). La biopsia escissionale è preferita, per valutare la profondità della lesione.

### 3. ETG INGUINALE + BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA o FNAB

L'ETG (7.5 MHz) può rivelare linfonodi abnormi e servire come guida per la **FNAB**, in assenza di masse palpabili. La **biopsia dinamica del linfonodo sentinella** con isosulphan blue e/o Tc-99m colloid sulphur aumenta la sopravvivenza. Le metastasi iliache non si manifestano in assenza di metastasi inguinali, perciò la TC non è necessaria in pazienti senza metastasi linfonodali. Alla diagnosi, il 50% dei LND palpabili inguinali sono reattivi da infiammazione concomitante, mentre nel follow-up, quasi il 100% dei LND ingrossati è metastatico. Su metastasi linfonodali palpabili, la diagnosi può essere fatta con **FNAB percutanea**.

## STADIAZIONE

L'**invasione perineurale**, l'**invasione linfovascolare** e l'**alto grado istologico** sono i più importanti fattori prognostici avversi, raggiungendo l'80% di mortalità.

- **PET-TC**: la **FDG** PET-TC può individuare metastasi pelviche e a distanza, con una risoluzione di **0.5 cm**. Viene eseguita in caso di **positività** dei linfonodi inguinali.
- **TC ADDOME + RX TORACE**: in alternativa alla PET-TC, in pazienti con linfonodi inguinali **positivi**; le metastasi polmonari sono molto rare. La TC non individua metastasi **<1 cm**.
- **SCINTIGRAFIA OSSEA**: in pazienti M1 sintomatici.

## TNM STAGING

La stadiazione deve essere aggiornata per il **T2**, poiché la prognosi nell'invasione del *corpo spongioso* è migliore rispetto all'invasione dei *corpi cavernosi*.

**Table 3: 2009 TNM clinical classification of penile cancer.**

<b>T -</b>	<b>Primary tumour</b>
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Non-invasive verrucous carcinoma, not associated with destructive invasion
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T1a	Tumour invades subepithelial connective tissue without lymphovascular invasion and is not poorly differentiated or undifferentiated (T1G1-2)
T1b	Tumour invades subepithelial connective tissue without with lymphovascular invasion or is poorly differentiated or undifferentiated (T1G3-4)
T2 *	Tumour invades corpus spongiosum/corpora cavernosa
T3	Tumour invades urethra
T4	Tumour invades other adjacent structures
<b>N -</b>	<b>Regional lymph nodes</b>
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No palpable or visibly enlarged inguinal lymph node
N1	Palpable mobile unilateral inguinal lymph node
N2	Palpable mobile multiple or bilateral inguinal lymph nodes
N3	Fixed inguinal nodal mass or pelvic lymphadenopathy, unilateral or bilateral
<b>M -</b>	<b>Distant metastases</b>
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
<b>pN -</b>	<b>Regional lymph nodes:</b>
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Intranodal metastasis in a single inguinal lymph node
pN2	Metastasis in multiple or bilateral inguinal lymph nodes
pN3	Metastasis in pelvic lymph node(s), unilateral or bilateral or extranodal extension of regional lymph node metastasis
<b>pM</b>	<b>Distant metastases</b>
pM0	No distant metastasis
pM1	Distant metastasis
<b>G</b>	<b>Histopathological grading</b>
Gx	Grade of differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3-4	poorly differentiated/undifferentiated

## TERAPIA DEL TUMORE PRIMITIVO

I margini chirurgici devono tener conto del pattern di crescita (*superficiale, verticale, verrucoso, multicentrico*) del tumore, includendo tessuto uretrale e periuretrale. Con tali premesse, **3-4 mm** di tessuto tumour-free sono sufficienti a considerare i **margini negativi**. Tumore primitivo e LND regionali sono solitamente trattati separatamente.

### 1. CHIRURGIA

Il rischio di recidiva non varia tra **chirurgia, RT e laser-terapia**. La chirurgia conservativa impatta meno sulla QoL ma ha un rischio di recidiva maggiore rispetto alla terapia ablativa (27% vs 5%).

- **Tis, Ta, T1a:** escissione locale con circoncisione, laser-terapia. Piccole recidive possono essere trattate nello stesso modo.
- **T1b con infiltrazione del glande >1 mm:** escissione locale più ampia o asportazione di tutta la superficie del glande con circoncisione. Si possono anche considerare RT o glandectomia. La CT neoadiuvante (VBM) può precedere l'escissione laser.
- **T2 limitato al glande:** glandectomia totale o amputazione parziale del pene. La RT è un'alternativa. Se non è invaso il corpo cavernoso, in caso di recidiva locale si può effettuare una seconda procedura conservativa; altrimenti, occorre l'amputazione parziale o totale.
- **T2 con invasione del corpo cavernoso:** amputazione parziale del pene.
- **T3:** penectomia totale con uretrotomia perineale; lo spatulamento dell'uretra evita le stenosi.
- **T4:** CT neoadiuvante + chirurgia radicale nei pazienti che rispondono.

### 2. RADIOTERAPIA

La RT è un'alternativa conservativa con buoni risultati in pazienti selezionati **T1-T2** di glande o solco coronale, con diametro **<4 cm**. Si effettua brachiterapia in lesioni <4 cm, con buon controllo locale (70-90%); si può combinare la EBRT. La conservazione dell'organo si ha nell'80% dei casi. Complicanze: stenosi uretrale (20-35%), necrosi del glande (10-20%), fibrosi tardiva dei corpi cavernosi.

**Table 6: Treatment strategies for penile cancer.**

Primary tumour	Conservative treatment is to be considered whenever possible	LE	GR
Category Tis, Ta, T1a (G1, G2)	CO <sub>2</sub> or Nd:YAG laser surgery, wide local excision, glans resurfacing, or glans resection, depending on size and location of the tumour	2b	C
	Mohs' micrographic surgery or photodynamic therapy for well differentiated superficial lesions (Tis, G1 Ta)	3	C
Categories: T1b (G3) and T2 (glans only)	Glansectomy, with or without tips amputation or reconstruction	2b	B
Category T2 (invasion of the corpora)	Partial amputation	2b	B
Category T3 (invasion of urethra)	Total amputation with perineal urethrostomy	2b	B
Category T4 (other adj. structures)	Eligible patients: neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in responders. Alternative: external radiation	3	C

## TERAPIA DEI LINFONODI REGIONALI

### 3. LINFOADENECTOMIA INGUINALE

È la terapia di scelta in pazienti con metastasi ai linfonodi inguinali. Complicanze: leakage linfatico, linfedema scrotale e all'arto inf, infezione della ferita (30-70%).

- **Linfonodi non palpabili**: la **biopsia dinamica del linfonodo sentinella** ha il 95% di sensibilità. Si inietta il Tc99m nanocolloide e una sonda a raggi gamma è usata intraoperatoriamente. La **LAD inguinale completa** è usata solo in pazienti positivi.
- **Linfonodi palpabili**: la FNAB su guida ETG fornisce un modo rapido per individuare LND metastatici; i LND sospetti sono rimossi e la **LAD inguinale** è eseguita, limitata ai lati positivi. Nei casi avanzati, la chirurgia ricostruttiva è necessaria. Non c'è drenaggio linfatico diretto dal tumore penieno ai LND pelvici. La **linfoadenectomia pelvica** è raccomandata, come seconda procedura, se il linfonodo di Cloquet o 2 o più linfonodi inguinali sono coinvolti.

### 4. CT ADIUVANTE

La CT non è necessaria nei pN1, è raccomandata nei **pN2-3**.

#### 8.2.7 Guidelines for treatment strategies for nodal metastases

Regional lymph nodes	Management of regional lymph nodes is fundamental in the treatment of penile cancer	LE	GR
No palpable inguinal nodes	Tis, Ta G1, T1G1: surveillance	2a	B
	> T1G2: DSNB (NB: Inguinal LAD if histology is positive.)	2a	B
	If DSNB not available: risk factors / nomogram decision-making	3	C
Palpable inguinal nodes	Ultrasound-guided FNAB (DSNB is unsuitable for palpable nodes)	2a	B
	Negative biopsy: surveillance (repeat biopsy)		
	Positive biopsy: inguinal LAD on positive side		
	(NB: Modified LAD must include the central zone and both superior Daseler's zones.)		
Pelvic nodes	Pelvic LAD if there is: extranodal metastasis; Cloquet node involved; > 2 inguinal node metastases	2a	B
	Unilateral pelvic LAD if unilateral lymph node metastases with prolonged inguinal incision	2b	B
	Bilateral pelvic LAD if bilateral inguinal metastases	2a	B
Adjuvant chemotherapy	In patients with > 1 intranodal metastasis (pN2 pN3) after radical LAD, survival is improved by adjuvant chemotherapy (3 courses of cisplatin, fluorouracil [PF] chemotherapy)	2b	B
Patients with fixed or relapsed inguinal nodes	Neo-adjuvant chemotherapy is strongly recommended in patients with unresectable or recurrent lymph node metastases	2a	B
	Taxanes seems to improve the efficacy of standard PF chemotherapy (or carboplatin)		
Radiotherapy	Curative radiotherapy may be used for primary tumours of the glans penis and sulcus < 4 cm or for palliation	2a	B
	Prophylactic radiotherapy in clinical N0 patients is not indicated	2a	B

## FOLLOW-UP

Deve individuare recidive locali e regionali, che si possono curare; le metastasi a distanza, al contrario, sono sempre fatali. La maggior parte di recidive avviene nei **primi 2 anni**, e comunque nei primi **5 anni**, trascorsi i quali è ragionevole interrompere il follow-up.

In pazienti in wait-and-see o che hanno subito LAD per metastasi linfonodali, il follow-up dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi con **ETG inguinale** per 2 anni. La TC non viene effettuata; si effettua ETG con FNAB immediata in caso di sospetto. In pazienti ad alto rischio di recidiva regionale e metastasi a distanza, è utile la **PET/TC**.

**Table 7: Follow-up schedule for penile cancer**

	Interval of follow-up		Examinations and investigations	Maximum duration of follow-up	GR
	Years 1 and 2	Years 3, 4 and 5			
<i>Recommendations for follow-up of the primary tumour</i>					
Penile preserving treatment	3 months	6 months	Regular physician or self-examination	5 years	C
Amputation	6 months	1 year	Regular physician or self-examination	5 years	C
<i>Recommendations for follow-up of the inguinal lymph nodes</i>					
'Wait-and-see'	3 months	6 months	Regular physician or self-examination	5 years	C
pN0	6 months	1 year	Regular physician or self-examination Ultrasound with FNAB	5 years	C
pN+	3 months	6 months	Regular physician or self-examination Ultrasound with FNAB	5 years	C

## ADRENAL INCIDENTALOMA

### CAUSE DI MASSE SURRENALICHE

L'incidenza degli incidentalomi surrenalici aumenta fino al 7% in età avanzata.

Ipersecrezione ormonale (fino al 15%)	Non ipersecrezione ormonale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma</li> <li>• carcinoma</li> <li>• feocromocitoma</li> <li>• iperplasia surrenalica congenita</li> <li>• variante nodulare del morbo di Cushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adenoma</li> <li>• mielolipoma</li> <li>• neuroblastoma</li> <li>• ganglioneuroma</li> <li>• emangioma</li> <li>• carcinoma</li> <li>• metastasi</li> <li>• cisti</li> <li>• emorragia</li> <li>• granuloma</li> <li>• amiloidosi</li> </ul>

### DIAGNOSI

- **ESAME OBIETTIVO:** la sindrome di Cushing si può presentare con aumento di peso, ipertensione mal controllata, intolleranza al glucosio in pazienti con età avanzata. Solo il 10% dei feocromocitomi presenta la tipica triade composta da cefalea, sudorazione e palpitazioni.
- **ESAMI SANGUE E URINE:** ricercano ipersecrezione di cortisolo (sindrome di Cushing), catecolamine (feocromocitoma), mineralcorticoidi (iperaldosteronismo).
  1. **Cortisolo salivare:** si preleva con apposita provetta alle ore 23.
  2. **Test di soppressione con desametasone:** 1 mg alle ore 24, prelievo di cortisolo la mattina seguente alle ore 8. Questo test è spesso anomalo in pazienti con incidentaloma.
  3. **Cortisolo libero urinario (UFC):**
  4. **ACTH.**
  5. **Aldosterone, renina:** un rapporto renina-aldosterone >20.
  6. **Deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), 17-OH-progesterone.**
  7. **Metanefrine plasmatiche, catecolamine urinarie, metanefrine urinarie.**
- **TC AC CON MDC:** criteri TC di malignità includono: diametro >6 cm, bordo irregolare, disomogeneità, washout di contrasto di <40% dopo 15 min, calcificazioni. Una bassa attenuazione (<20 HU) alla TC prima di somministrazione di mdc è indicativa di alto contenuto lipidico ed è tipica di mielolipomi ed adenomi "lipid-rich"

- **PET con FDG**: è caratterizzata da elevata sensibilità per lesioni maligne, ma non è specifica.
- **FINE-NEEDLE ASPIRATION (FNA)**: è raramente indicata. La citologia non discrimina tra origine surrenalica maligna e benigna della lesione; la FNA è raccomandata perciò solo quando si sospetta una metastasi surrenalica in quadro oncologico noto. In alternativa, si può eseguire una FNAB, considerando le possibili complicanze (emorragia, pneumotorace, dolore, raramente insemenzamento in caso di origine neoplastica).

## TERAPIA

### Incidentalomi <4 cm

Masse che appaiono benigne (<10 HU, washout >50%) e completamente non-funzionanti necessitano di **rivalutazione radiologica** (ETG, TC) e **biochimica** dopo 1-2 anni, per valutarne l'evoluzione.

### Incidentalomi >4 cm

Si raccomanda l'**exeresi chirurgica**, a meno che la causa sia chiaramente infettiva o benigna (mielolipoma, cisti...). Tutti i pazienti devono eseguire i test preoperatori per il feocromocitoma. Lesioni secernenti, anche più piccole, devono essere rimosse.