

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia

Oncologia

Clinica e teoria - 3

Prof Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara

Caso clinico

BB, uomo di 57 anni

In Anamnesi:

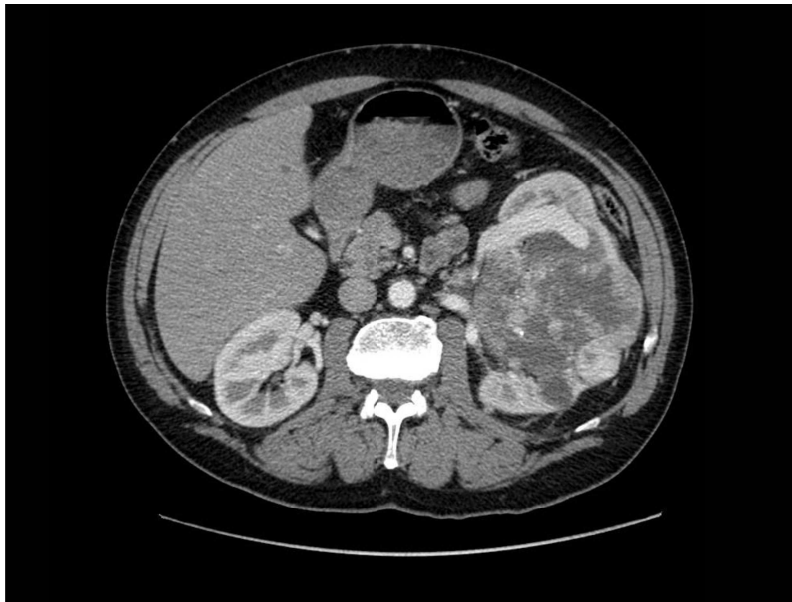
- Non fumatore
- Bronchiti ricorrenti
- Familiarità oncologica negativa
- Nessuna allergia

Caso clinico: diagnosi

Anamnesi Oncologica:

Febbraio 2015

- Accesso in PS per EMATURIA e DOLORE al FIANCO SX
- Sottoposto a TC addome mdc:



- sovertimento completo del rene di sx che appare tumefatto, praticamente non più funzionante (16x14cm) contenente multiple calcificazioni, sacche idronefrotiche, tessuto neoformato solido in parte necrotico.
- Sospette replicazioni polmonari nelle scansioni passanti per le basi polmonari.

In prima ipotesi adenocarcinoma del rene sx

Diagnosi: sospetto RCC

PRESENTAZIONE CLINICA

- Ematuria capricciosa
- Dolore lombare
- Presenza di una massa palpabile

Classica triade
10-15 % dei pazienti

Il carcinoma renale può essere associato a SINDROMI PARANEOPLASTICHE usualmente aspecifiche , tra cui:

- Poliglobulia
- Ipercalcemia
- Ipertensione
- Sindrome di Stauffer (reversibile dopo asportazione della neoplasia)

RCC : diagnosi

Il 60% circa delle neoplasie renali sono diagnosticate casualmente, come diretta conseguenza dell'impiego, sempre più estensivo, della diagnostica per immagini.

- **ECOGRAFIA**
- **TC mdc** sensibilità del 94-100 % consente di valutare:
 - l'apporto vascolare arterioso della neoplasia,
 - la trombosi neoplastica della vena renale omolaterale e della vena cava inferiore
 - l'infiltrazione del seno adiposo renale e della via escrettrice calicopielica.
 - le strutture adiacenti (muscolo psoas e quadrato dei lombi, parete addominale laterale e posteriore, fegato, surreni, milza, pancreas ed intestino), i linfonodi peri-aortici e peri-cavali
 - lesioni a distanza

RCC: diagnosi

- **RM** alternativa alla TC nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto e nello stato di gravidanza. Utile nel caratterizzare le lesioni a contenuto emorragico non recente (non definibile con la TC)
- **SCINTIGRAFIA OSSEA** in caso di segni o sintomi suggestivi di metastatizzazione ossea
- **TC encefalo** dovrebbe essere riservata solo a pazienti con sintomatologia neurologica suggestiva
- **18FDG-PET** scarsa avidità del carcinoma renale a cellule chiare per il glucosio → non indicata
- **BIOPSIA RENALE** eco-guidata o TC-guidata: procedura diagnostica di routine nella caratterizzazione delle masse renali di dubbia natura o non suscettibili di approccio chirurgico.

Caso clinico

- Paziente giovane
- Buone condizioni generali
- Sintomatico



NEFRECTOMIA CITORIDUTTIVA

Trattamento della malattia localizzata

MALATTIA LOCALIZZATA (T1-2)N0M0

T1 (<7 cm)

- **Nefrectomia parziale** (open, laparoscopia, robot- assistita)

- **Terapie ablative** (radiofrequenze, crioablazione)

In pazienti selezionati non candidabili a chirurgia delle piccole masse $\leq 3\text{cm}$ (pazienti fragili, alto rischio chirurgico, pazienti monorene, con funzione renale compromessa, con RCC ereditario o con multipli tumori bilaterali) In questo setting di pazienti la **biopsia renale** è raccomandata

- **Sorveglianza attiva** opzione valida soprattutto nel paziente anziano con molte comorbidità o con bassa aspettativa di vita e massa $\leq 4\text{cm}$. In questo setting di pazienti la **biopsia renale** è raccomandata

T2 (>7cm)

- **Nefrectomia radicale** laparoscopica

Trattamento della malattia localmente avanzata

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA (T3-T4)N0M0, qualsiasi TN1-M0

■ Nefrectomia radicale

La surrenectomia e la dissezione linfonodale solo in caso di sospetto strumentale o intraoperatorio di coinvolgimento delle strutture stesse.

■ Terapia sistemica

Previa conferma bioptica in caso di inoperabilità

Caso clinico: chirurgia citoriduttiva

Febbraio 2015

- Nefrectomia sx per via laparotomica



El: carcinoma renale a cellule chiare grado 2 infiltrante focalmente i tessuti molli dell'ilo. Uretere, capsula e surrene esenti da infiltrazione carcinomatosa

Oncologico

RCC : epidemiologia

INCIDENZA

- 9° posto per frequenza di casi incidenti in Italia
- 13400 nuovi casi stimati in Italia nel 2018
- Rapporto di nuove diagnosi tra uomini e donne di circa 2:1
- L'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade
- A livello mondiale è 3-4 volte più elevata nei Paesi maggiormente sviluppati. In Italia l'incidenza è maggiore nelle regioni del Nord-Est rispetto al meridione
- In aumento tra gli uomini, stabile nelle donne.

MORTALITA'

- Nel 2015 in Italia 3461 decessi (2237 uomini e 1224 donne) pari al 3% e 2% dei decessi per tumore

RCC: epidemiologia

SOPRAVVIVENZA

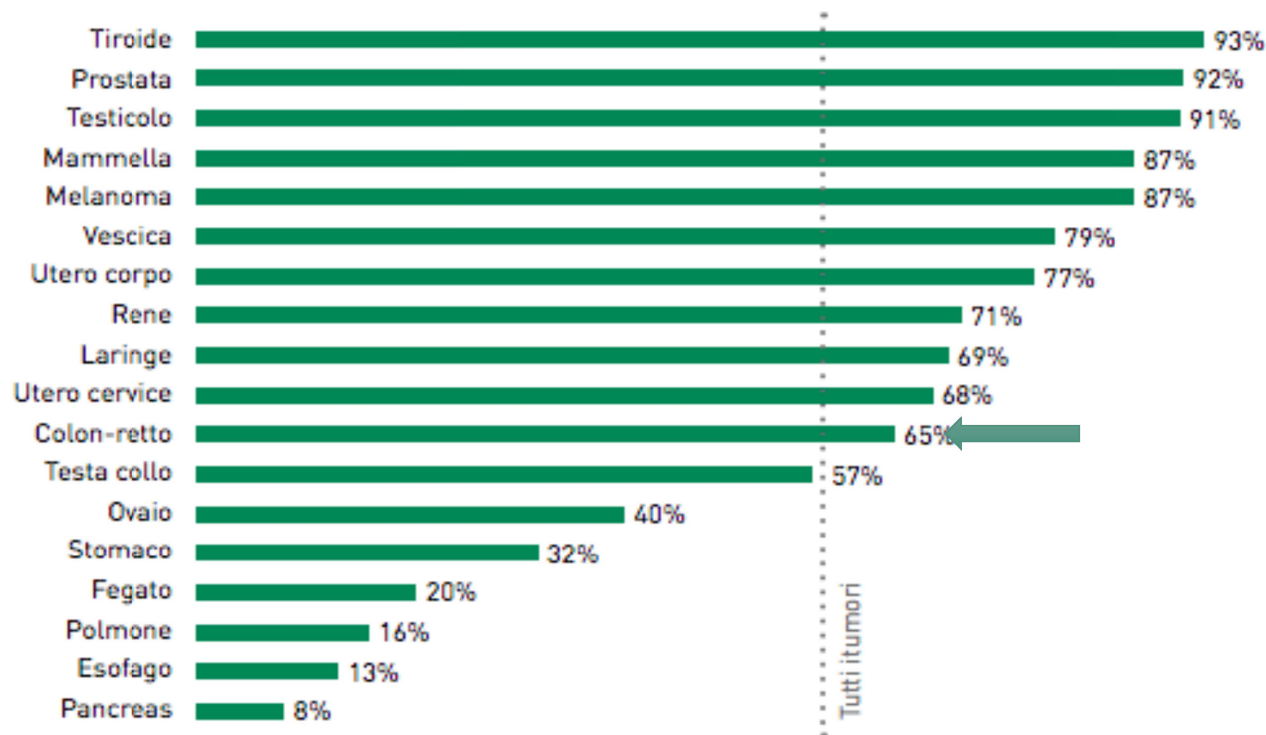


Figura 1 Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), uomini e donne

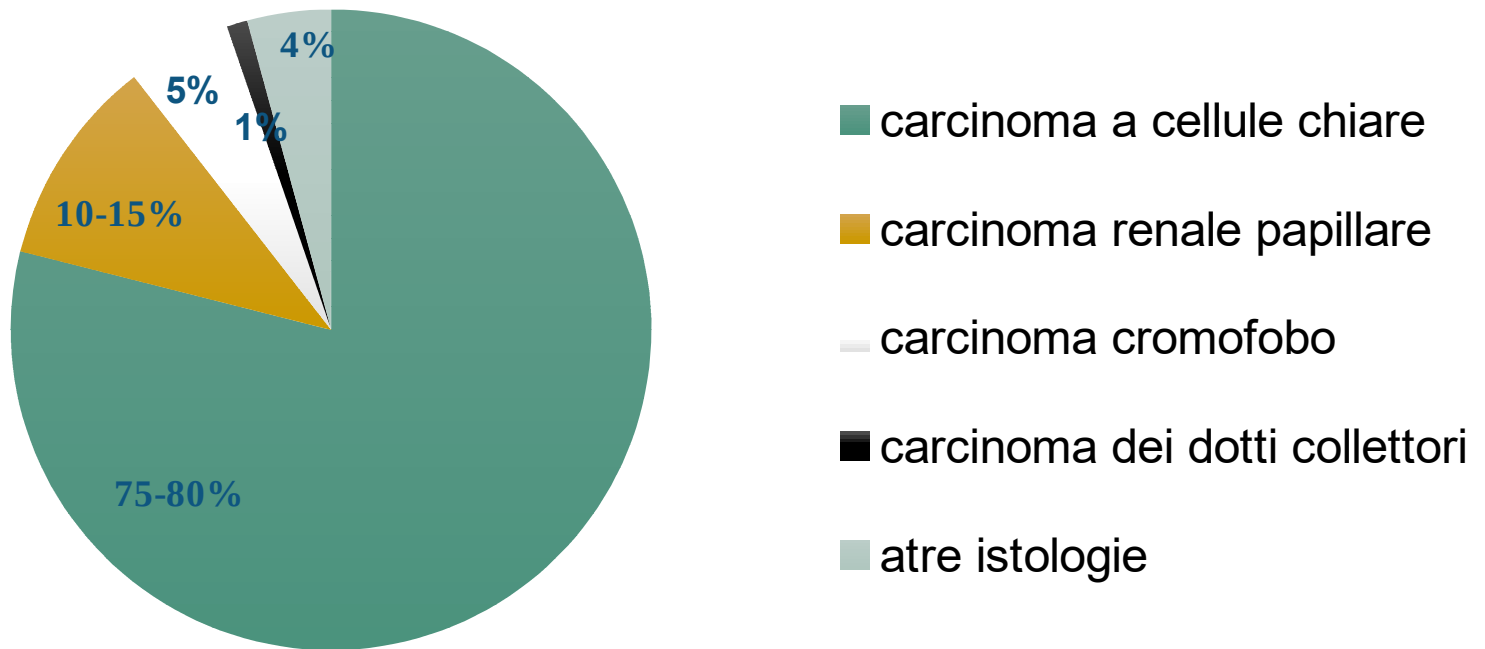
RCC : epidemiologia

FATTORI DI RISCHIO

- Fumo di sigaretta (aumento del rischio del 50%)
- Obesità (aumento del rischio del 24% nell'uomo, del 34% nelle donne)
- Ipertensione (aumento del rischio del 60%)
- Esposizione occupazionale a cancerogeni chimici (tricloroetilene, arsenico)
- Radiazioni ionizzanti γ e X
- Uso regolare e protratto (>10 anni) di antinfiammatori non steroidei (diversi dall'aspirina)
- Sindromi genetiche nel 4% dei casi (Von Hippel Lindau, carcinoma renale papillare ereditario, leiomiomatosi ereditaria, sindrome di Birt-Hogg-Dubè)

Classificazione istologica

- Oltre il 90% del totale dei tumori renali si sviluppano nel parenchima (adenocarcinomi)
- Meno del 10% insorge dalla pelvi renale, o dall' uretere, e si tratta generalmente di carcinomi a cellule di transizione



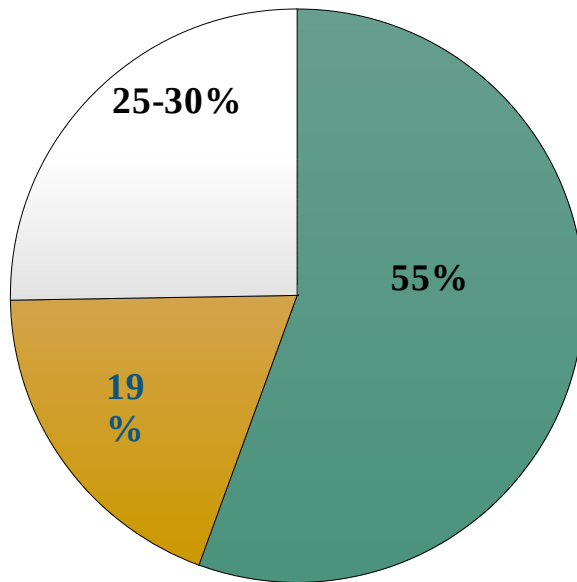
Classificazione istologica

Classificazione Istologica ISUP/WHO 2016 dei tumori a cellule renali

Neoplasie maligne	Neoplasie benigne
Carcinoma renale a cellule chiare	Adenoma papillare
Neoplasia renale multiloculare cistica a basso potenziale di malignità	Oncocitoma
Carcinoma renale papillare	Neoplasie renali entità emergenti/provvisorie
Leiomiomatosi e carcinoma renale familiare (HLRCC)	Carcinoma renale oncocitico insorto dopo neuroblastoma
Carcinoma cromofobo; Tumore ibrido oncocitico-cromofobo	Carcinoma renale follicolare “tiroide-like”
Carcinoma dei dotti collettori	Carcinoma associato alla traslocazione di <i>ALK</i>
Carcinoma renale midollare	Carcinoma renale con stroma leiomiomatoso
Carcinoma renale con traslocazioni della famiglia MiT; Carcinoma renale Xp11 traslocato; Carcinoma renale t(6;11)	
Carcinoma renale associato al deficit della succinicodeidrogenasi B	
Carcinoma a cellule fusate e tubulare mucinoso	
Carcinoma renale tubulo cistico	
Carcinoma associato a malattia cistica acquisita	
Carcinoma a cellule chiare (tubulo) papillare	
Carcinoma renale non classificabile	

Stadiazione

Stadiazione al momento della diagnosi



- confinato al rene
- localmente avanzato
- metastasi sincrone

Stadiazione

- Il 30% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale svilupperà metastasi metacrone
- Le dimensioni della neoplasia primitiva non correlano con il rischio di metastatizzazione
- I siti più frequenti di metastatizzazione sono:
 - Polmone (50-60%)
 - Ossa (30-40%)
 - Fegato (30-40 %)

Stadiazione TNM

T : tumore primario

- Tx Tumore primario non valutabile
- T0 Nessuna evidenza di tumore primario
- T1 Diametro max ≤ 7 cm, confinato al rene
T1a tumore con d max ≤ 4 cm
T1b tumore con d max >4 cm ma ≤ 7 cm
- T2 Diametro max >7 cm confinato al rene
T2a tumore con d max >7 cm ma ≤ 10 cm
T2b tumore con d max >10 cm
- T3 Infiltra le vene principali oppure i tessuti perirenali, ma non attraversa la fascia del Gerota e non invade la ghiandola surrenalica ipsilaterale
T3a si estende macroscopicamente nella vena renale o interessa i suoi rami o invade il tessuto adiposo perirenale e/o del seno renale
T3b si estende macroscopicamente nella vena cava al di sotto del diaframma
T3c si estende macroscopicamente nella vena cava al di sopra del diaframma o invade la parete della vena cava
- T4 Si estende oltre la fascia del Gerota (inclusa l'estensione nella ghiandola surrenale ipsilaterale)

Stadiazione TNM

N : linfonodi regionali

- NX I linfonodi regionali non possono essere individuati
- N0 Nessuna ,metastasi nei linfonodi regionali
- N1 Metastasi in un singolo linfonodo regionale
- N2 Metastasi in più di un linfonodo artificiale

M : metastasi a distanza

- MX Le metastasi a distanza non possono essere valutate
- M0 Nessuna evidenza di metastasi a distanza
- M1 Metastasi a distanza

Stadiazione TNM

STADIO I	T1	N0	M0
STADIO II	T2	N0	M0
STADIO III	T3 T1,T2,T3	N0 N1	M0 M0
STADIO IV	T4 Ogni T Ogni T	Ogni N N2 Ogni N	M0 M0 M1

Tabella 1- Classificazione TNM/AJCC del carcinoma renale (ottava edizione - revisione del 2018).

Caso clinico : 1° linea

Marzo 2015

STADIAZIONE POST OPERATORIA

- TC torace addome mdc:
 - plurime lesioni polmonari prevalentemente in sede subpleurica da 1 mm a 14mm di diametro max a margini spiculati e con caratteristiche di tipo replicativo.
 - Alcuni linfonodi mediastinici di dmax 23x12mm in sede antecarenale e 24x9mm in sede sottocarenale.
 - Ispessimento ipodenso di circa 2 cm di spessore per un' estensione di circa 5 cm in corrispondenza del pilastro del diaframma

STADIO IV

Trattamento della malattia metastatica : il ruolo della chirurgia

NEFRECTOMIA CITORIDUTTIVA

sono stati condotti due studi (SURTIME e CARMENA) che hanno dimostrato la non inferiorità del trattamento sistemico (sunitinib) da solo versus nefrectomia d'emblée seguita da sunitinib, per quanto riguarda la sopravvivenza globale per i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole.

In pazienti con piccola taglia di malattia metastatica, buon PS e rischio intermedio/favorevole può essere presa in considerazione la nefrectomia citoriduttiva

METASTASECTOMIA

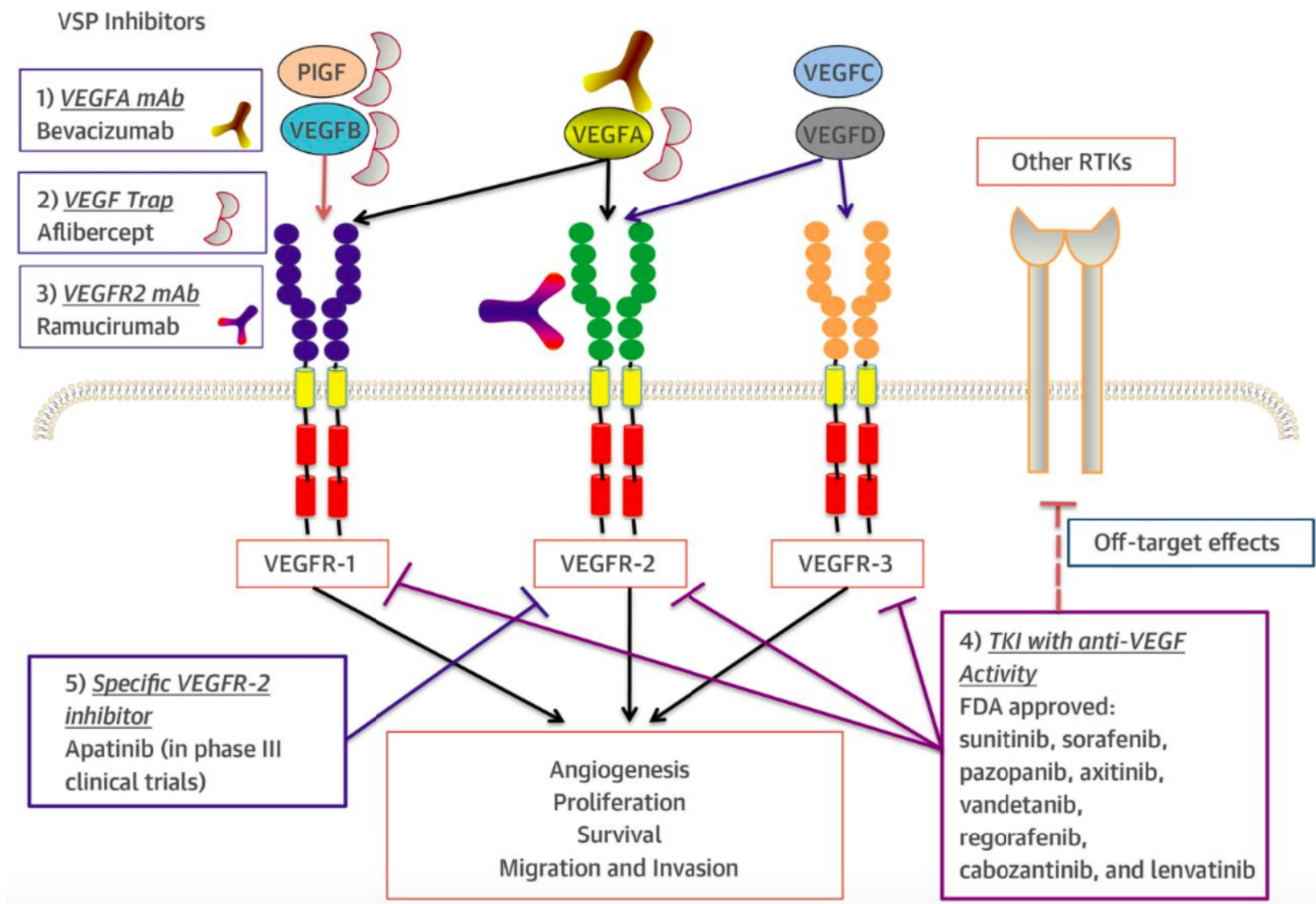
Nei pazienti affetti da neoplasia renale con metastasi sincrone/metacrone resecabili la metastasectomia completa (resezione R0) dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione.

Trattamento sistemico: Target therapy

- La chemioterapia in questa patologia ha dimostrato scarsa attività
- il trattamento standard negli ultimi 20 anni, era basato su interleukina 2 ed interferone (citochine). Entrambi i trattamenti sono stati gravati da forti tossicità.
- L'ultimo decennio è stato caratterizzato dall'approvazione di numerosi nuovi farmaci
 - farmaci il cui target è il **VEGR** (vascular endothelial growth factor)
 - farmaci responsabili dell'inibizione di **mTOR** (mammalian target della rapamicina).

- Anti-VEGF (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Cabozantinib, Pazpanib)
- Anti-mTOR (Temsirolimus ed Everolimus)

Trattamento sistemico: target therapy



Sistemi prognostici: MSKCC

Karnofsky PS	< 80%
Hb	< limite inferiore del range di normalità
LDH	> 1,5 volte il limite superiore del range di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno

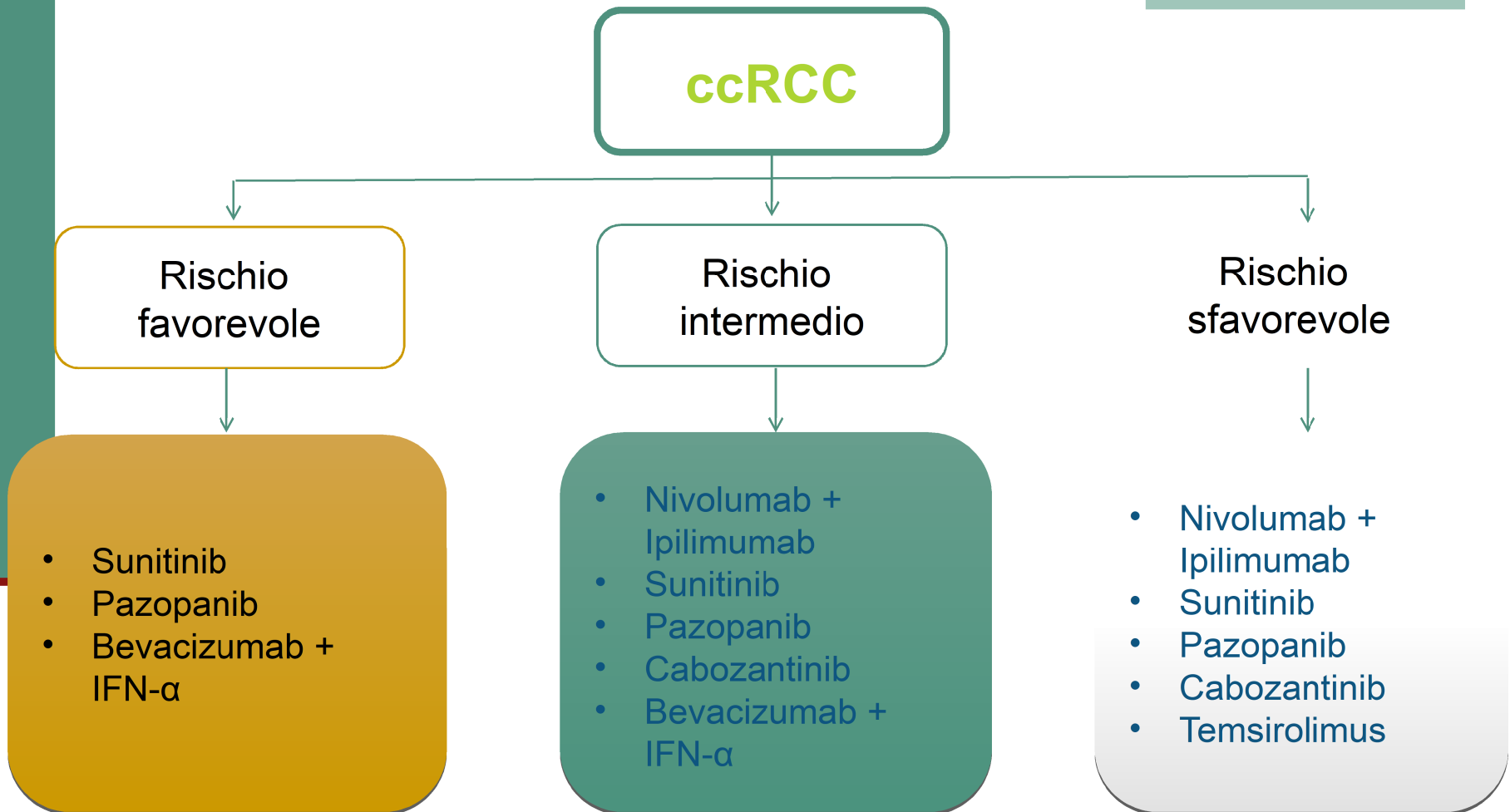
Prognosi	Numero di fattori	Sopravvivenza media	Sopravvivenza a 3 anni
Favorevole	0	30 mesi	45%
Intermedia	1-2	14 mesi	17%
Sfavorevole	3-5	5 mesi	2%

Sistemi prognostici: IMDC o criteri di Heng

Karnofsky PS	< 80%
Hb	< limite inferiore del range di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno
Conta assoluta neutrofili	> limite superiore del range di normalità
Conta piastrinica	> limite superiore del range di normalità

Prognosi	Numero di fattori	Sopravvivenza media	Sopravvivenza a 3 anni
Favorevole	0	NR	75%
Intermedia	1-2	27 mesi	53%
Sfavorevole	3-6	8.8 mesi	7%

Trattamento sistemico della malattia metastatica: 1° linea



Caso clinico : 1° linea

Marzo 2015

STADIAZIONE POST OPERATORIA

- TC torace addome mdc:
 - plurime lesioni polmonari prevalentemente in sede subpleurica da 1 mm a 14mm di diametro max a margini spiculati e con caratteristiche di tipo replicativo.
 - Alcuni linfonodi mediastinici di dmax 23x12mm in sede antecarenale e 24x9mm in sede sottocarenale.
 - Ispessimento ipodenso di circa 2 cm di spessore per un' estensione di circa 5 cm in corrispondenza del pilastro del diaframma

IV STADIO

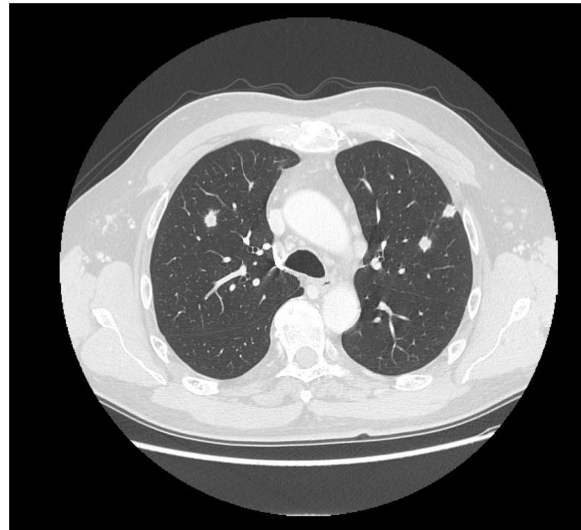
1LINEA: SUNITINIB 50 mg die schedula 4:2

Successiva riduzione di dose a 37,5 schedula 2:1 per ipertensione G2 persistente

Caso clinico: 2° linea

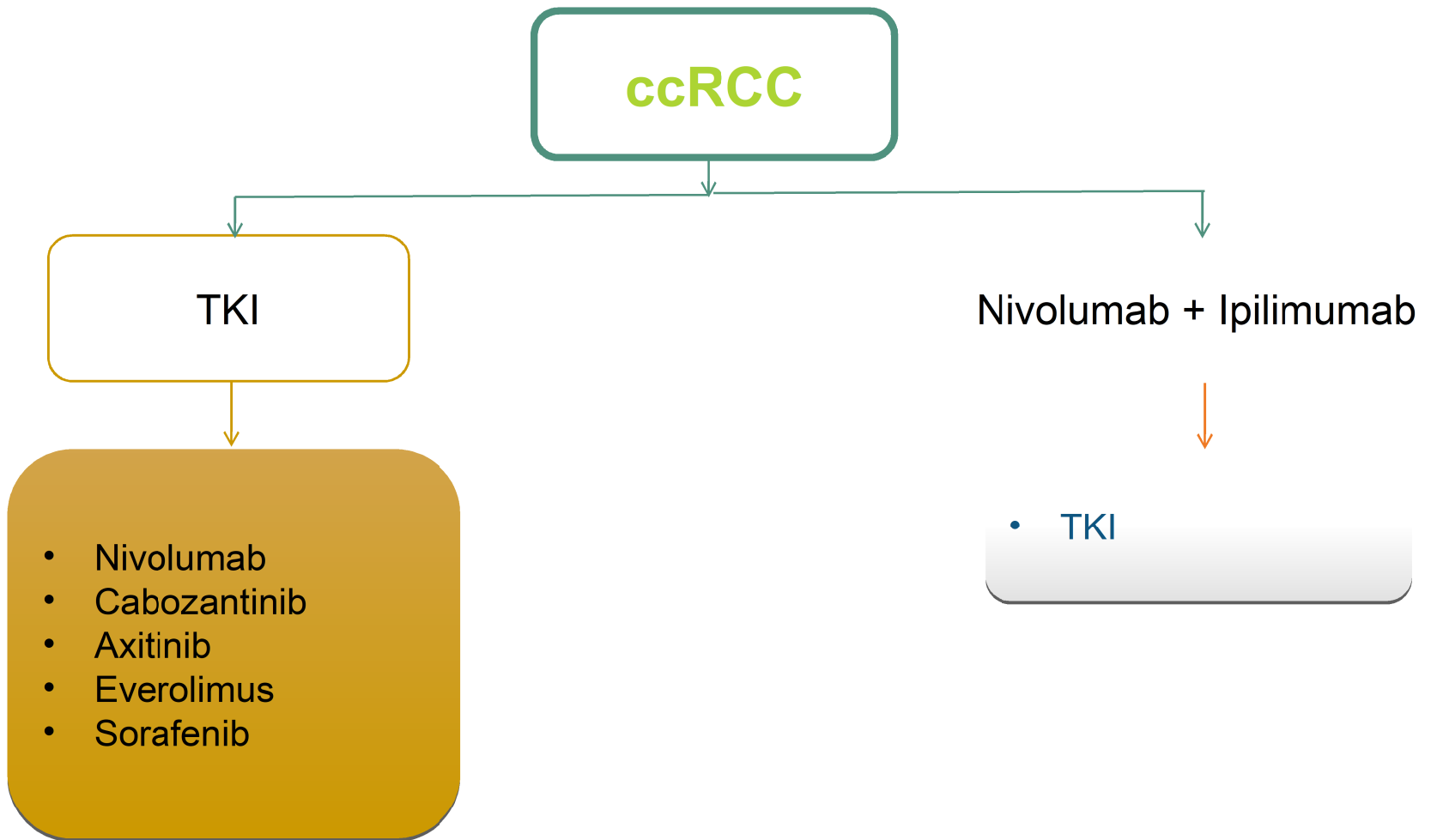
Maggio 2016

- TC torace addome mdc: PD polmonare e linofonodale



- Modesto incremento dimensionale (>20%) delle formazioni nodulari replicative del parenchima polmonare
- Lieve incremento dimensionale delle note linfadenopatie ilo-mediastiniche

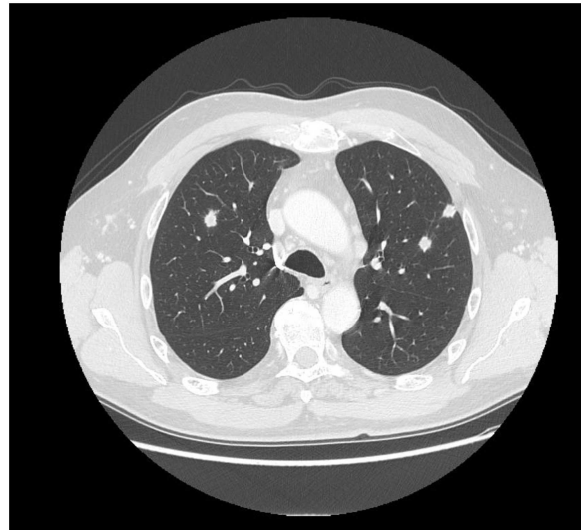
Trattamento sistemico della malattia metastatica: 2° linea



Caso clinico: 2° linea

Maggio 2016

- TC torace addome mdc: PD polmonare e linfonodale



- Modesto incremento dimensionale (>20%) delle formazioni nodulari replicative del parenchima polmonare
- Lieve incremento dimensionale delle note linfadenopatie ilo-mediastiniche

2° LINEA: AXITINIB 10 mg/die

Successiva riduzione di dose a 5mg/die per tossicità gastroenterica

Caso clinico

Gennaio 2017

- Comparsa di afasia ed emicrania per cui viene eseguita

TC encefalo mdc



spiccata ipodensità digitiforme della sostanza bianca dell'emisfero cerebrale di sn con risparmio del lobo frontale, come da edema, all'interno della quale si apprezza nodularità ipervascolarizzata delle dimensioni di 1,7 cm, riferibile a lesione replicativa. Tale ipodensità determina appianamento dei solchi cerebrali, compressione del ventricolo laterale, e minima deviazione a destra della linea mediana (circa 2 mm).

Caso clinico

Gennaio 2017

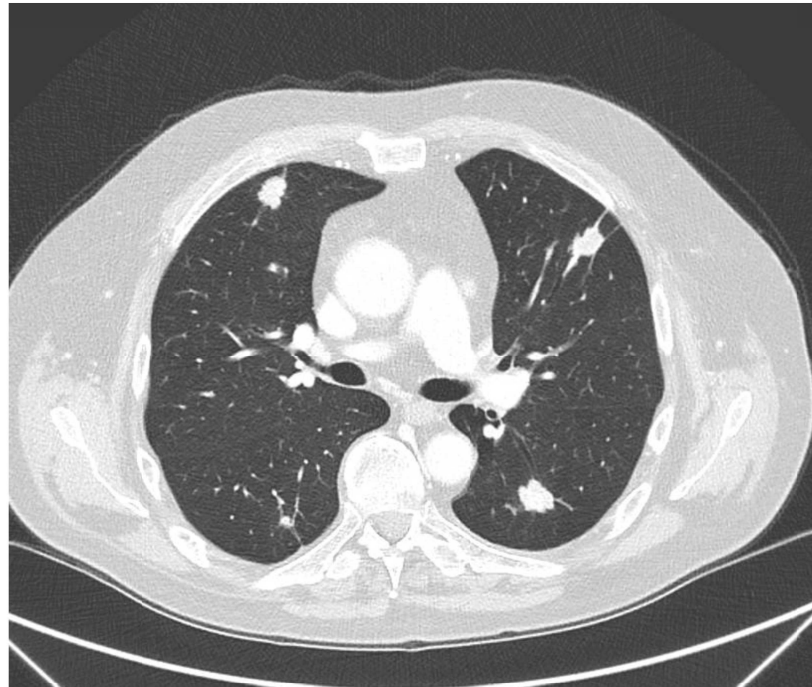
Lesione cerebrale confermata alla RM encefalo

- Avvio della **terapia antiedemigena**
(steroidi + mannitolo)
- Trattamento **RT stereotassico** sulla lesione temporale
sx raggiungendo la dose complessiva di 3000 cGy,
dose erogata con frazionamento di 1000 cGy/die.
- Successiva ripresa del trattamento di II linea con
Axitinib

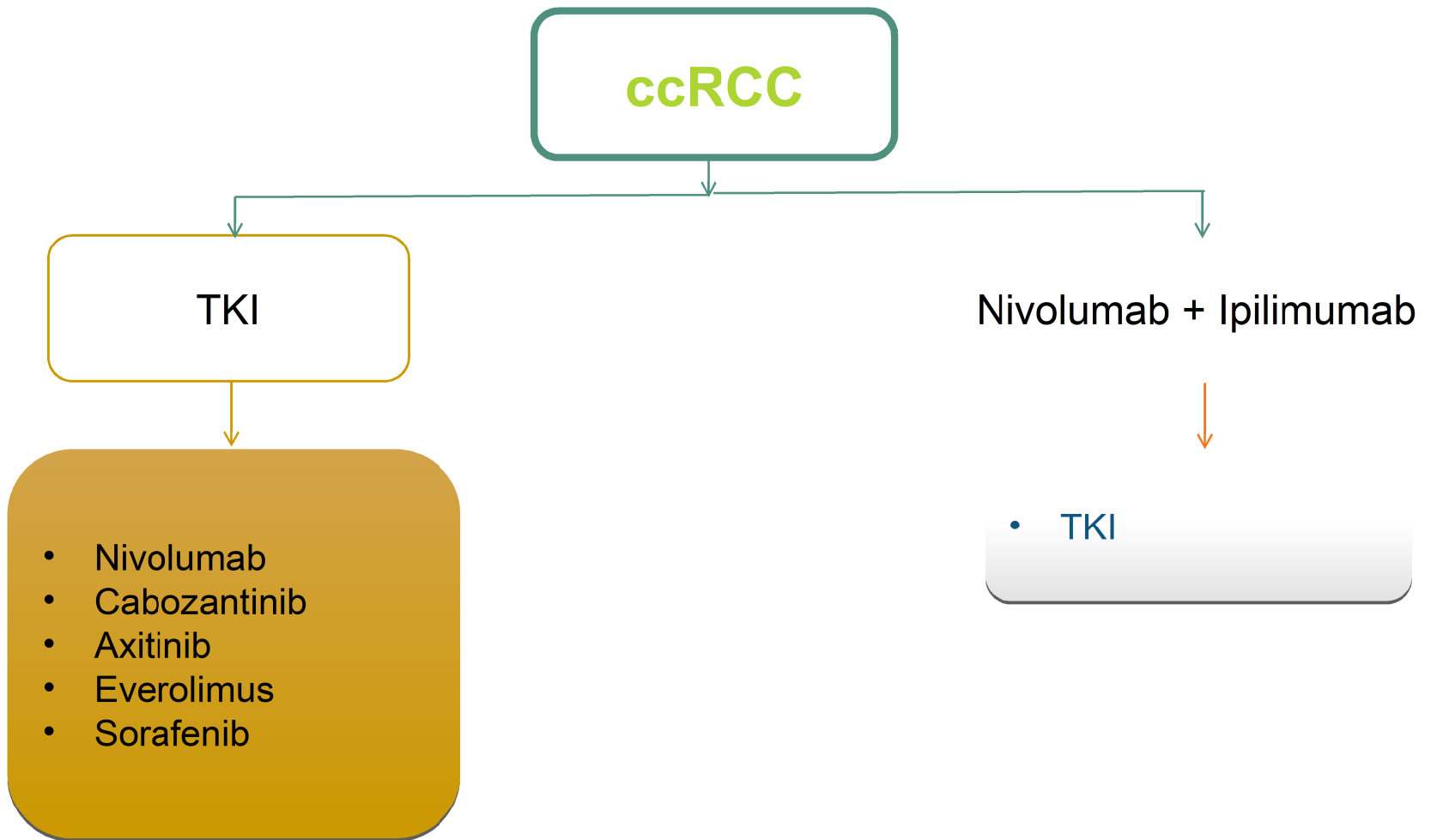
Caso clinico: 3° linea

Gennaio 2018

- TC torace addome mdc : PD polmonare e linfonodale



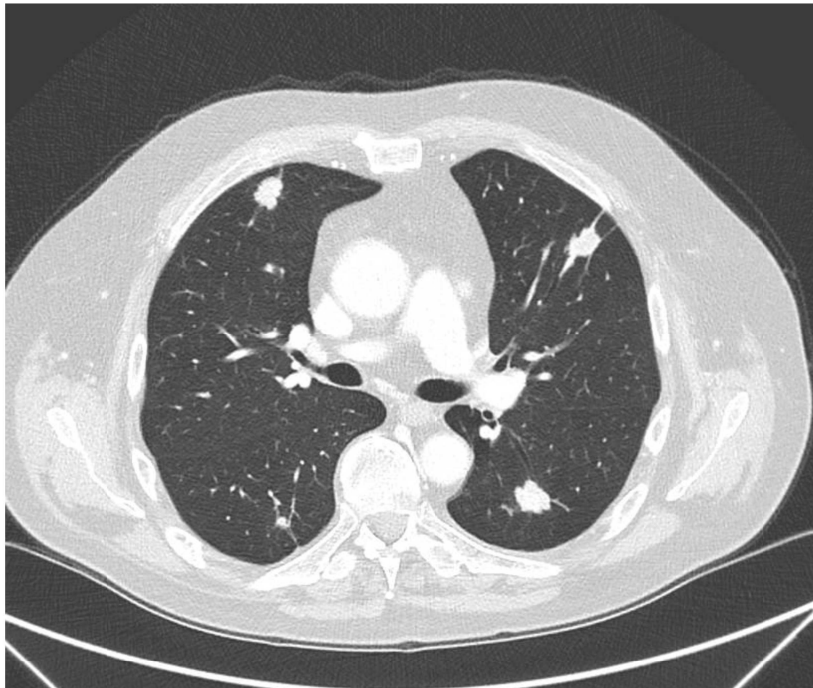
Trattamento sistemico della malattia metastatica: 2° linea



Caso clinico: 3° linea

Gennaio 2018

- TC torace addome mdc : PD polmonare e linfonodale



3°LINEA: NIVOLUMAB

Caso clinico

Aprile 2018

■ TC total body

- Notevole riduzione numerica e dimensionale delle lesioni nodulari polmonari
- Incremento volumetrico della linfadenopatia periaortica mediastinica , attualmente di diametro di 43 mm (vs 31mm).
- Incremento volumetrico della linfadenopatia in prossimità del tronco anonimo di sinistra in sede retrosternale attualmente di 12 mm.
- Incremento volumetrico di alcune linfadenopatie del mediastino superiore.

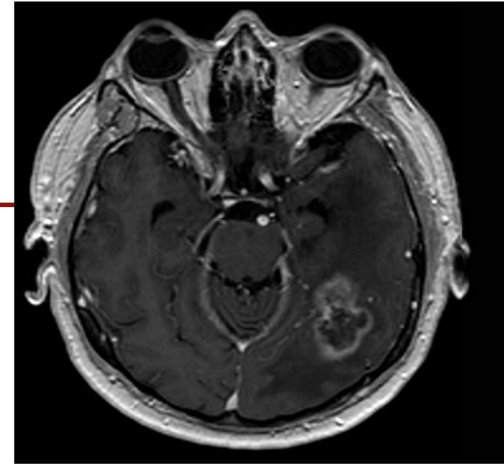
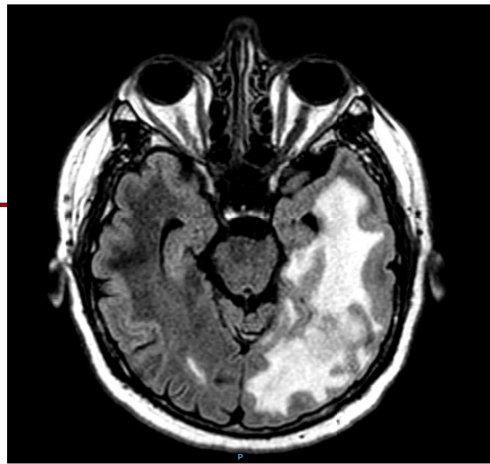
Dopo discussione collegiale, alla luce della buona risposta polmonare, della possibile pseudoprogressione linfonodale si prosegue trattamento in atto con NIVOLUMAB

Caso clinico

Giugno 2018

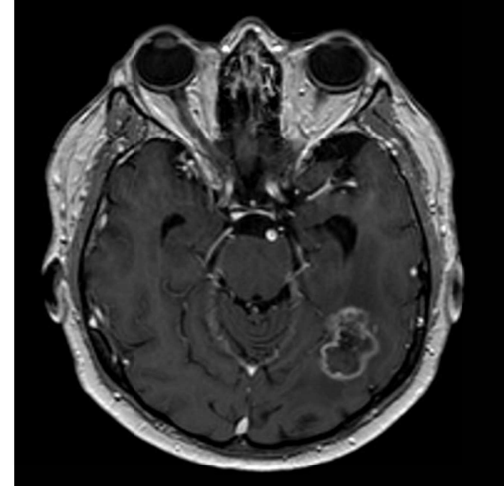
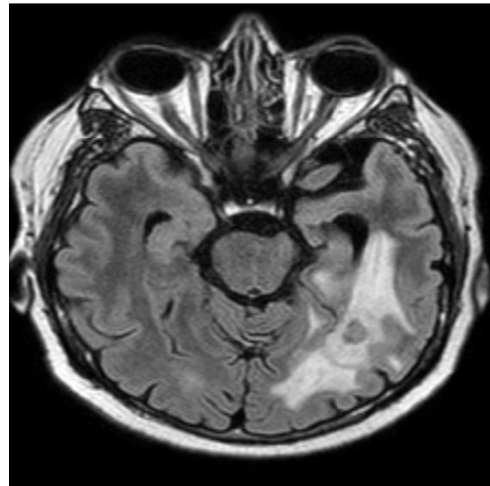
- Ricomparsa di rallentamento ideo-motorio, lacune mnesiche ed anomiche per cui esegue **RM encefalo**:
 - Netto incremento volumetrico della nota lesione a livello temporale posteriore sx sottocorticale (37x25mm vs 10x10) con bordo periferico irregolare assumente mdc e parte centrale necrotica; piccoli spot riferibili a focolai micro emorragici.
 - Aumentata l' estensione dell' alterazione di segnale perilesionale riferibile ad edema coinvolgente i lobi temporale, occipitale a livello sottocorticale, estesa anteriormente sino alla capsula esterna e alla capsula interna e cranialmente a livello parietale.
 - Aumentato l' effetto compressivo sulle strutture encefaliche con appianamento dei solchi emisferici di sinistra, impronta sul ventricolo laterale e deviazione per circa 2mm verso dx del III ventricolo e del setto pellucido.

Giugno 2018



Avvio del trattamento antiedemigeno con steroidi ad alte dosi e mannitolo

Agosto 2018



Caso clinico

Agosto 2018

- **Awake craniotomy parieto-occipitale sinistra con asportazione del noto secondarismo atrio ventricolare sinistro**
- **TC torace addome**
 - Scomparsa delle lesioni polmonari precedentemente segnalate
 - Marcata riduzione della linfadenopatia patologica periaortica mediastinica attualmente di d max 35 mm e marcata riduzione delle altre linfadenopatie a carico del mediastino superiore in sede retrosternale

Prosegue **NIVOLUMAB**, tuttora in corso.

Follow up nei pazienti con malattia localizzata, dopo chirurgia radicale

Esame clinico

basso rischio: esame obiettivo annuale fino al 5° anno.

- **rischio**

intermedio/alto: ogni 6 mesi fino al 5° anno

Esami ematochimici

Monitoraggio della funzionalità renale nei pz con insufficienza renale al momento dell'intervento ed in coloro con aumento creatinina nel post-intervento. In questi ultimi e nei pazienti con comorbidità o frail è utile il

4-6 settimane dall'intervento più valutazione clearance

Imaging

- **basso rischio:**
Rx torace ed eco addome annuali come alternative a TC torace annuale e TC addome ogni 2 anni fino al 5° anno.

- **rischio intermedio/alto:**
TC torace + addome ogni 6 mesi fino al terzo anno.