

# L'OSSERVAZIONE CLINICA: UNA VALIDA ALTERNATIVA IN PAZIENTI ANZIANI CON DIAGNOSI DI MASSE RENALI ED IMPORTANTI COMORBILITÀ ASSOCIATE

Di Pierro G.B.\*, Petracca A.\*\*, Gulia C.\*, Chiesa C.°, Di Cosimo C.°, Metere A.°  
Battaglia S. °°, Grande P.\*, Piergentili R.\*\*\*\*, Mansi S.\*, Risi E.\*\*\*, Nicolazzo C.\*\*, Cristini C.\*

\* Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma

\*\* Dipartimento di Medicina Molecolare, "Sapienza" Università di Roma

\*\*\* Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, "Sapienza" Università di Roma

\*\*\*\* Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, "Sapienza" Università di Roma

° Dipartimento di Scienze Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma

°° Dipartimento di Scienze Cliniche e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

**Riassunto:** Sebbene ad oggi l'unico trattamento curativo per le neoplasie renali sia rappresentato dalla chirurgia, in pazienti anziani che presentino comorbilità importanti può esser indicata una vigile attesa attraverso un monitoraggio effettuato mediante TC, RM o US singolarmente o in combinazione tra loro. Dall'analisi dei dati presenti oggi in letteratura, la gestione clinica di masse renali tramite l'osservazione in pazienti anziani e con comorbilità sembra fornire risultati accettabili in termini di Overall Survival (OS) e Cancer Specific Survival (CSS). Masse renali superiori ai 4 cm presentano un rischio di progressione più elevato, pertanto la selezione per l'osservazione clinica deve esser più minuziosa in tali pazienti.

**Parole chiave:** carcinoma a cellule renali (RCC), masse renali inferiori ai 4 cm, nephron-sparing surgery (NSS), nefrectomia radicale (RN), pazienti anziani.

*Clinical observation: a valid alternative in elderly patients with diagnosed renal neoplasm and associated comorbidity*

**Summary:** Although today surgery is the only curative treatment for RCC, in elderly patients with important associated comorbidity, an active surveillance performed through CT scan, MRI or US (singly or in combination) may be a valid alternative. According to the data available in literature, the clinical management of renal masses in elder patients with associated comorbidity may produce acceptable results in terms of Overall Survival (OS) and Cancer Specific Survival (CSS). Masses bigger than 4 cm can also be included in an active surveillance program, even if the patients' selection must be more accurate in these cases as the risk of progression is higher.

**Key words:** Renal Cells Carcinoma (RCC), renal masses smaller than 4 cm, Nephron-sparing surgery, Radical Nephrectomy (RN).

## INTRODUZIONE

La chirurgia rappresenta l'unico trattamento curativo per il carcinoma a cellule renali (RCC). Tuttavia, l'impiego dell'osservazione nel management clinico delle masse renali è in aumento (1, 2). Allo stato attuale, la nephron-sparing surgery (NSS) in pazienti con masse renali al di sotto dei 4 cm di diametro e la nefrectomia radicale (RN) per masse renali maggiori sembrano essere impiegate in modo eccessivo nella pratica clinica quotidiana, specie in pazienti con età avanzata.

## DISCUSSIONE

Vari gruppi hanno cercato di stabilire quale sia il management migliore in pazienti anziani con diagnosi di masse renali al di sotto dei 4 cm di diametro. Hollingsworth e collaboratori (3) hanno dimostrato che l'aumentata incidenza di RCC è dovuta ad un'aumentata diagnosi di piccole masse renali. Comunque, ciò non sembra aver apportato miglioramenti nel tasso di mortalità dell'RCC. In un altro studio pubblicato da Kunkle et al. (2) non sono state rilevate differenze statisticamente significative per ciò che riguarda la progressione metastatica nel caso in cui le lesioni siano state asportate od osservate. Un altro aspetto importante dell'overtreatment è l'elevata proporzione di tumori benigni, specialmente nel caso di piccole masse renali (4,5). Poiché la RN e la NSS

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Gulia Caterina

Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I

V.le del Policlinico, 155 – 00161 Roma

Tel. 0649974217

sono entrambe procedure chirurgiche associate a significativa morbidità e tasso di complicanze (6-8), la diagnosi di masse renali nei pazienti ad elevata comorbidità e con ridotta aspettativa di vita suggerisce l'impiego dell'osservazione clinica. In uno studio di Beisland et al. (9) è stata focalizzata l'attenzione sulla storia naturale, sul tasso di crescita del tumore e sulla sua progressione in un gruppo di 65 pazienti con età avanzata o grave comorbidità trattati con la semplice osservazione. Tutti i pazienti presentavano una patologia localizzata alla diagnosi e le caratteristiche cliniche dei pazienti sono mostrate nella Tabella 1. Il programma più comune di follow up è stato: TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica ad intervalli di 6 mesi, dopo un primo controllo a 3-4 mesi dalla diagnosi. L'OS (overall survival) e la CSS (cancer specific survival) a due anni sono state rispettiva-

mente del 65,9% e 93,3%. Dopo cinque anni le percentuali sono state del 42,8% e 93,3% rispettivamente. Il tasso di sopravvivenza per tumori > 4 e ≤4 cm è mostrato in Figura 1. Tumori ≤4 cm di diametro hanno un valore migliore di CSS e mostrano un trend positivo per la OS. La OS è significativamente migliore nel gruppo di pazienti con tumori di ECOG Performance status 0 e 1. Tre pazienti sono morti di RCC o delle sue complicazioni durante il follow up. Nove pazienti sono stati trattati con RN o NSS in un momento successivo. Nell'85,4% dei 41 casi, l'aumento annuale medio del tumore è stato minore di 1 cm l'anno. Tra i tumori inferiori a 4 cm solo uno dei 27 pazienti ha avuto un tasso di crescita maggiore di 1 cm l'anno. Tra i tumori maggiori di 4 cm, 5 su 14 sono cresciuti più velocemente di 1 cm l'anno. C'è una significativa correlazione tra il diametro mag-

**Tab. 1 – Caratterizzazione dei pazienti e comorbidità**

	N. di pazienti (%)
Genere (n = 63)	
Maschi	37 (59)
Femmine	26 (41)
Età, media ± SD, in anni	76,3 ± 8.2 (mediana: 78,8; intervallo: 56-89)
ECOG performance status (n = 63)	
0	8 (13)
1	35 (56)
2	14 (22)
3	5 (8)
DM	1 (2)
ASA class (n = 63)	
1	1 (2)
2	12 (19)
3	49 (78)
DM	1 (2)
Comorbidità (n = 63)	
Malattie cardiache (disfunzioni coronariche/valvolari, aritmie)	28 (44)
Ipertensione	26 (41)
Altri cancro primitivi, totale	19 (30)
Altri cancro primitivi, con metastasi	12 (19)
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva	18 (29)
Scompenso cardiaco congestizio	13 (21)
Diabete mellito	12 (19)
Insufficienza renale cronica	10 (16)
Malattia cerebrovascolare (ictus)	9 (14)
Disordini mentali (es. demenza)	8 (13)
Uso di warfarin	6 (10)
Aneurismi aortici	6 (10)
Malattie ortopediche	6 (10)
Malattie reumatiche	5 (8)
Malattie endocrine	3 (5)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; DM = dati mancanti.	

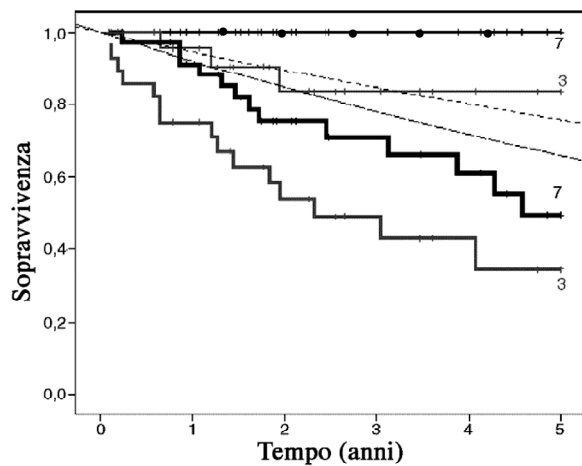


Fig. 1 – Diagramma Kaplan-Meier per la sopravvivenza cancro-specifica (CSS, linea —●—) e sopravvivenza generale (OS, linea spessa) per pazienti con tumori di 4 cm di diametro (CSS a 5 anni: 100%; OS a 5 anni: 49,4%). Le linee inferiori rappresentano la CSS (linea sottile) e la OS (linea spessa) per i pazienti con tumori > 4 cm (CSS a 5 anni: 83,5%; OS a 5 anni: 34,3%). Le linee inferiori tratteggiate rappresentano le stime di sopravvivenza attesa per ciascun gruppo (tumori = 4 cm: tratti piccoli; tumori > 4 cm: tratti grandi) basati sui tassi di mortalità specifici per età e sesso [5]. I numeri alla fine delle curve rappresentano i pazienti a rischio a 5 anni.

giore alla diagnosi e l'aumento del volume del tumore per anno.

Una domanda cruciale per gli urologi è se il trattamento precoce sia in grado di fornire a questi pazienti migliori CSS ed OS. Per rispondere a questa domanda, dobbiamo prendere in considerazione due fattori. Il primo è il rischio di progressione di tali tumori. È stato ben documentato in letteratura che la TAC non è sempre in grado di

distinguere tra lo stadio T3a e gli stadi T1/T2 (10,11). Il secondo, è che dovrebbe essere discussa la mortalità perioperatoria per questo tipo di pazienti. Tuttavia, Nuttall e collaboratori (6) hanno riportato un tasso di mortalità del 3,2% e 4,7% rispettivamente per i pazienti di 70-79 anni e maggiori di 80 anni. In conclusione, i risultati di sopravvivenza dopo l'osservazione non sembrano inferiori a quelli attesi dopo un approccio chirurgico aggressivo. La maggior parte delle masse renali sembrano crescere lentamente. Molti autori sostengono che la crescita tumorale media è tra 0,06 cm l'anno e 0,21 cm l'anno per i tumori inferiori a 4 cm (10,12-14). Per i tumori più grandi il tasso medio di crescita riportato è 0,39 cm l'anno (15). Bisogna notare che le masse renali che non crescono o quelle con un tasso di crescita negativo hanno la stessa percentuale di RCC rispetto a quelle con una crescita positiva (16) e gli interventi ritardati di un anno dopo la diagnosi non sembrano peggiorare le prognosi per una susseguente patologia metastatica (17,18).

## CONCLUSIONI

Il trattamento delle masse renali tramite osservazione nei pazienti anziani e con comorbidità sembrerebbe dare risultati accettabili per quanto riguarda OS e CSS. Il rischio di progressione della malattia è significativamente alto in pazienti con masse renali superiori a 4 cm. La selezione per l'osservazione in questo gruppo, quindi, deve essere più minuziosa rispetto ad un gruppo con masse renali più piccole.

## BIBLIOGRAFIA

1. VAN POPPEL H., JONIAU S.: *Is surveillance an option for the treatment of small renal masses?* Eur. Urol. 2007; 52: 1323-1330.
2. KUNKLE D.A., EGGLESTON B.L., UZZO R.G.: *Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma - a meta-analysis and review.* J. Urol. 2008; 179: 1227-1233.
3. HOLLINGSWORTH J.M., MILLER D.C., DAIGNAULT S., et al.: *Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect.* J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98: 1331-1334.
4. REMZI M., KATZENBEISSER D., WALDERT M., et al.: *Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small.* BJU Int. 2007; 99: 1002-1006.
5. FRANK I., BLUTE M.L., CHEVILLE J.C., et al.: *Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size.* J. Urol. 2003; 170: 2217-2220.
6. NUTTALL M., CATHCART P., VAN DERMEULEN J., et al.: *A description of radical nephrectomy practice and outcomes in England: 1995-2002.* BJU Int. 2005; 96: 58-61.
7. THORODDSEN A., GUDBJARTSSON T., JONSSON E., et al.: *Operative mortality after nephrectomy for renal cell carcinoma.* Scand. J. Urol. Nephrol. 2003; 37: 507-511.
8. BIRKMEYER J.D., SIEWERS A.E., FINLAYSON E.V., et al.: *Hospital volume and surgical mortality in the United States.* N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1128-1137.
9. BEISLAND C., HJELLE K.M., REISAETER L.A., et al.: *Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients.* Eur. Urol. 2009; 55: 1419-1427.
10. REZNEK R.H.: *CT/MRI in staging renal cell carcinoma.* Cancer Imaging 2004; 4(Suppl A): S25-32.
11. MUELLER-LISSE U.G., MUELLER-LISSE U.L., MEINDL T., et al.: *Staging of renal cell carcinoma.* Eur. Radiol. 2007; 17: 2268-2277.
12. MATSUZAKI M., KAWANO Y., MORIKAWA H., et al.: *Conservative management of small renal tumors.* Hinyokika Kyo 2007; 53: 207-211.
13. WEHLE M.J., THIEL D.D., PETROU S.P., et al.: *Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy.* Urology 2004; 64: 49-52.
14. VOLPE A., PANZARELLA T., RENDON R.A., et al.: *The natural history of incidentally detected small renal masses.* Cancer 2004; 100: 738-745.
15. LAMB G.W., BROMWICH E.J., VASEY P., et al.: *Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy - natural history, complications, and outcome.* Urology 2004; 64: 909-913.
16. KUNKLE D.A., CRISPEN P.L., CHEN D.Y., et al.: *Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance.* J. Urol. 2007; 177: 849-853.
17. KOUBA E., SMITH A., McRACKAN D., et al.: *Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention.* J. Urol. 2007; 177: 466-470.
18. CRISPEN P.L., VITERBO R., FOX E.B., et al.: *Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance.* Cancer 2008; 112: 1051-1057.