

***Burden* clinico-epidemiologico del carcinoma a cellule renali in Italia**

Con il supporto incondizionato di MSD Italia S.r.l.





Organigramma

Autori

Marta Marino - Unità Operativa Complessa Analisi dei bisogni, Programmazione e Committenza, Distretto 14, ASL 1 Roma

Giovanna Elisa Calabrò - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Vella - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Progetto grafico, impaginazione & editing

Tiziana Sabetta - Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma





INDICE

Introduzione	4
1. Fattori di rischio.....	4
2. Caratteristiche cliniche	5
3. Diagnosi, stadiazione e prognosi.....	5
4. <i>Burden</i> epidemiologico.....	7
5. Conclusioni	8
Riferimenti bibliografici	9



Introduzione

I tumori del rene rappresentano il 4,6% delle neoplasie maligne diagnosticate ogni anno in Italia nel genere maschile occupando il 5° posto per frequenza, a differenza del genere femminile in cui rappresentano il 2,5%, posizionandosi al 12° posto (1). Tra questi, il Carcinoma a Cellule Renali (Renal Cell Carcinoma-RCC) è la forma più comune, rappresentando oltre il 90% di tutte le neoplasie renali nella popolazione adulta. Si manifesta prevalentemente negli uomini e, in media, intorno ai 60 anni di età (2, 3). In Italia, nel 2020, erano circa 13.500 i nuovi casi attesi di tumore del rene (9.000 maschi e 4.500 femmine) e 144.400 le persone viventi dopo la diagnosi della neoplasia (97.200 maschi e 47.200 femmine) (1).

Il tumore del rene resta spesso clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. In oltre la metà dei casi, infatti, il riscontro è occasionale e nel 55% dei casi è confinato al rene. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata (1). Il 25-30% circa dei pazienti presenta una forma tumorale in fase localmente avanzata e/o metastatica all'esordio, mentre un ulteriore 20-30% sviluppa metastasi successivamente all'escissione del tumore primitivo, che si diffondono in particolar modo a polmoni, ossa, linfonodi, ghiandole surrenali, fegato e cervello (1, 2, 4). Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari al 71% e passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (> 75 anni) (5). L'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare ha rivoluzionato il trattamento dei tumori del rene, migliorando anche la prognosi per i pazienti con malattia metastatica (1, 5).

Per quanto riguarda il tumore renale a cellule chiare (istotipo più frequente con il 70-80% dei casi), secondo quanto riportato nelle ultime Linee Guida (LG) dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) del 2020 (5), sono attualmente disponibili e autorizzati in Italia diversi farmaci per la prima linea metastatica quali: a) per i pazienti classificati a rischio prognostico favorevole (come terapia di prima scelta): sunitinib, pazopanib, combinazione pembrolizumab + axitinib; b) per i pazienti classificati a rischio prognostico intermedio e *poor* (come terapia di prima scelta): pembrolizumab + axitinib, cabozantinib. Come terapia di prima scelta per i pazienti a rischio prognostico intermedio e *poor* le LG AIOM riportano anche la combinazione nivolumab+ipilimumab, non ancora rimborsata in Italia.

Per la seconda linea e successive, invece, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili in Italia per pazienti affetti da carcinoma renale metastatico pretrattati con almeno una linea terapeutica precedente sono sei: nivolumab, cabozantinib, sunitinib, axitinib, everolimus e sorafenib. Vi sono anche dei trattamenti dimostratisi efficaci ma non ancora rimborsati in Italia, quali la combinazione lenvatinib+everolimus e tivozanib (5).

Per il trattamento del tumore del rene l'Italia è fra le nazioni con i dati migliori in termini di sopravvivenza, con il 71% delle persone con questa patologia vive a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai decenni precedenti la qualità di vita dei pazienti è anche notevolmente migliorata. Tuttavia, quando il tumore viene diagnosticato in fase avanzata lo scenario cambia notevolmente e il tasso di sopravvivenza si riduce. Pertanto, è fondamentale, soprattutto per le forme metastatiche, identificare ed avviare la terapia più efficace in rapporto al rischio prognostico del paziente. È fondamentale poter scegliere per ogni singolo paziente il miglior approccio terapeutico in grado di coniugare innovazione, sostenibilità ed efficacia del trattamento.

1. Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio per i tumori renali è il fumo di tabacco (1, 6): l'incidenza dei carcinomi arriva addirittura a raddoppiare nei fumatori rispetto ai non fumatori (7). Un altro fattore parzialmente modificabile è l'eccesso ponderale: lo studio di Renehan et al. (8) stima un incremento del 24% negli uomini e del 34% nelle donne ogni 5 punti di *Body Mass Index* (BMI).

Un aumento del rischio è stato rilevato anche nei pazienti diabetici, maggiore in chi fa uso di insulina (9), mentre emerge un rischio ridotto in chi usa la metformina (10).

L'ipertensione arteriosa è associata a un aumento del rischio pari a circa il 60% rispetto ai soggetti normotesi ed il rischio è direttamente proporzionale ai valori pressori (5, 11, 12). Non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico (5).

Anche l'esposizione a sostanze chimiche influisce negativamente sull'incidenza dei tumori renali, in particolare per tricloroetilene (trielina), arsenico e derivati del petrolio. Evidenze meno chiare e nette si hanno per il cadmio e l'amianto (11). Inoltre, anche le radiazioni ionizzanti sono classificate come cancerogeni certi per il parenchima renale, soprattutto in seguito ad esposizione per trattamento radiante di altri tumori e delle rispettive metastasi, soprattutto linfonodali (testicolo o cervice) (13, 14).

2. Caratteristiche cliniche

Il tumore renale può crescere localmente, invadendo la fascia e gli organi adiacenti, nonché metastatizzare. Da un punto di vista clinico il carcinoma a cellule renali può essere definito silente, ovvero rappresenta una patologia che nella maggior parte dei casi non dà segni della sua esistenza fino a quando non raggiunge uno stadio avanzato.

Secondo quanto riportato in un recente articolo di J. Ryan Mark del *Sidney Kimmel Cancer-Thomas Jefferson University* (15), tra i sintomi più comunemente associati ai carcinomi renali si annoverano la febbre di origine sconosciuta, l'astenia, la perdita di peso, la policitemia o anemia. L'ematuria, sia essa macroscopica o microscopica, è il più frequente sintomo di esordio, seguito da dolore al fianco (15).

Nel 2019 Atkins e Choueiri hanno rivisto e aggiornato la descrizione delle manifestazioni cliniche di questa neoplasia, sottolineando ancora una volta l'aspecificità dei sintomi e dei segni (16), con diagnosi "incidentale" in circa un caso su tre.

Altri sintomi che possono indirizzare verso la corretta diagnosi sono quelli che derivano dall'estensione del tumore e, quindi, dalla compressione delle strutture adiacenti (arterie renali, surrene omolaterale, vene renali, vena spermatica). Anche lo sviluppo di metastasi può determinare una sintomatologia, ovviamente correlata all'organo o al tessuto invaso. Sindromi paraneoplastiche si verificano nel 20% dei pazienti (eritrocitosi o ipercalcemia) (15). Gli esami di laboratorio non mostrano solitamente alterazioni specifiche (17).

In circa un terzo dei pazienti il riscontro del tumore renale è accidentale grazie all'utilizzo sempre più diffuso delle tecniche di *imaging*, prima tra tutte l'ecografia. Decastro et al., in uno studio Nord-Americano del 2008 (18), hanno quantificato le caratteristiche dei pazienti che giungevano all'osservazione per un tumore renale: al momento della diagnosi circa il 55% dei pazienti presentava un tumore confinato al rene, il 19% con malattia localmente avanzata ed infine il 25-30% presentava già metastasi sincrone.

Il carcinoma renale metastatico, quindi, è un'evenienza di frequente riscontro e a questa problematica è chiaramente correlata una prognosi peggiore.

Nell'ultimo decennio nonostante la maggiore disponibilità di diverse opzioni terapeutiche, la prognosi di questa malattia è rimasta relativamente scarsa e la combinazione di chirurgia, radioterapia e terapia sistemica rimane, quindi, necessaria per il controllo della malattia stessa (19).

3. Diagnosi, stadiazione e prognosi

Per il tumore renale non ci sono *marker* tumorali specifici e le alterazioni ematochimiche sono frequenti ma fortemente aspecifiche. Pertanto, la diagnosi di carcinoma renale si basa quasi esclusivamente su indagini strumentali.

L'esame maggiormente utilizzato è rappresentato dall'ecografia (5); il basso costo e la facilità di esecuzione hanno permesso a questa metodica di essere la più utilizzata, riferendoci ad un primo livello diagnostico. Di fronte a caratteristiche sospette l'ecografia può anche essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico consentendo di differenziare le lesioni vascolarizzate, suggestive di neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate, come le cisti.

La Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto rappresenta il *gold standard* per questa patologia, ma solitamente, insieme alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) rappresenta un'indagine di secondo livello, utilizzata solo a completamento diagnostico di una lesione precedentemente identificata (5).

La diagnosi strumentale deve essere sempre confermata dalla diagnosi istologica su campione biptico o su pezzo chirurgico (5). La biopsia, sia essa TC o Eco-guidata, è ad oggi considerata una procedura completamente affidabile e sicura. Viene utilizzata per masse sospette di natura solida per le quali non c'è indicazione all'approccio chirurgico. In oltre il 90% dei casi la diagnosi fatta dall'anatomopatologo sul campione biptico si è rivelata accurata e questo ha permesso di ridurre notevolmente gli interventi chirurgici non necessari, come nel caso di patologie benigne o candidate a terapie mininvasive (20).

La stadiazione è quasi sempre affidata alla TC con mezzo di contrasto (mdc) che consente di valutare attentamente le strutture adiacenti, i linfonodi drenanti e anche eventuali localizzazioni secondarie a distanza. Tra le sedi tipiche di metastasi vi sono i polmoni, le ossa ed il fegato. L'encefalo non è una sede frequente e dovrebbe essere valutata esclusivamente in presenza di sintomi neurologici suggestivi (5).

La stadiazione si basa sul sistema dell'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* recentemente modificato da Shao e Colleghi (21). I pilastri di questo sistema sono sempre i tre parametri della classificazione TNM, ovvero le dimensioni della massa (T), l'interessamento dei linfonodi (N) e la presenza o meno di metastasi (M).

Per quanto riguarda la prognosi, essa è influenzata da diversi fattori, legati alla neoplasia e al paziente: fattori anatomici ed istologici ma anche genetici e clinici (5). Per l'estensione della malattia, e i fattori anatomici in generale, gli *score* utilizzati sono il PADUA (*Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical classification system*), il R.E.N.A.L. (*Radium Exophytic/Endophytic properties, Nearness to the collecting system or sinus, Anterior/posterior, Location relative to the polar line*) ed il C-Index, che utilizzano parametri quali le dimensioni, la posizione, il tipo di crescita (esofitica o endofitica) e l'interessamento o meno dell'ilo renale e dei dotti collettori (5).

La prognosi è influenzata anche dalle caratteristiche istologiche del carcinoma: l'istotipo, il *grading*, la presenza o meno di componente sarcomatoide, la presenza o meno di necrosi e l'invasione microvascolare. Tra queste, il *grading* rappresenta sicuramente il fattore prognostico di maggior rilevanza. Purtroppo, nel 70-80% dei casi il tumore renale è costituito dall'istotipo a cellule chiare, che risulta anche essere più aggressivo rispetto al papillare (15%) e al cromofobo (5%) (5).

Sono stati elaborati diversi modelli integrati di rischio prognostico per la malattia metastatica, che valutano in uno *score* vari parametri (anatomici, istologici, clinici e laboratoristici). I più utilizzati sono il *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Model (MSKCC)* (**Tabella 1 a/b**) e l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Carcinoma (IMDC)* (**Tabella 2 a/b**) (5, 22).

Tabella 1a - Sistema prognostico Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Model: fattori prognostici (5)

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

Tabella 1b - Sistema prognostico Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Model: categorie prognostiche e relative sopravvivenze mediane (5)

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%

Tabella 2a - Sistema prognostico International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Carcinoma o criteri di Heng (5)

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

Tabella 2b - Sistema prognostico International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Carcinoma: categorie di rischio e relative sopravvivenze mediane (5)

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%

4. Burden epidemiologico

La terza Edizione del “Cancer Atlas” indica circa 18 milioni di casi di tumore diagnosticati nel mondo nel 2018. Un numero destinato ad aumentare addirittura del 60% entro il 2040 (23). Tra questi solo il 2% è rappresentato dal RCC, ma, purtroppo, anche in questo caso si assiste ad un aumento importante dell’incidenza (24) che porta questa neoplasia ad occupare attualmente il 9° posto tra le più comuni forme neoplastiche negli Stati Uniti. Il genere maschile risulta il più colpito e, con poco meno di 260 mila diagnosi, rappresenta i 2/3 del campione.

L’incidenza maggiore si ha in Nord-America con 10,7 casi/100.000 abitanti, seguita subito dopo dall’Europa con 9,7 casi/100.000 (25) (Figura 1).

In Italia ogni anno vengono diagnosticati oltre 370 mila casi di tumori maligni, circa 1.000 al giorno. Il carcinoma del rene ne rappresenta circa il 3-4%, con poco più di 13.000 casi. Secondo quanto riportato nel Rapporto AIOM-AIRTUM del 2020, i tumori renali attesi nell’anno sono 13.500, di cui circa l’85% sono rappresentati da carcinomi del parenchima renale (1). Il primo dato che salta immediatamente all’occhio è una netta differenza tra uomini e donne: ben 9.000 casi riguardano il genere maschile (66,7%) e 4.500 (33,3%) quello femminile (1).

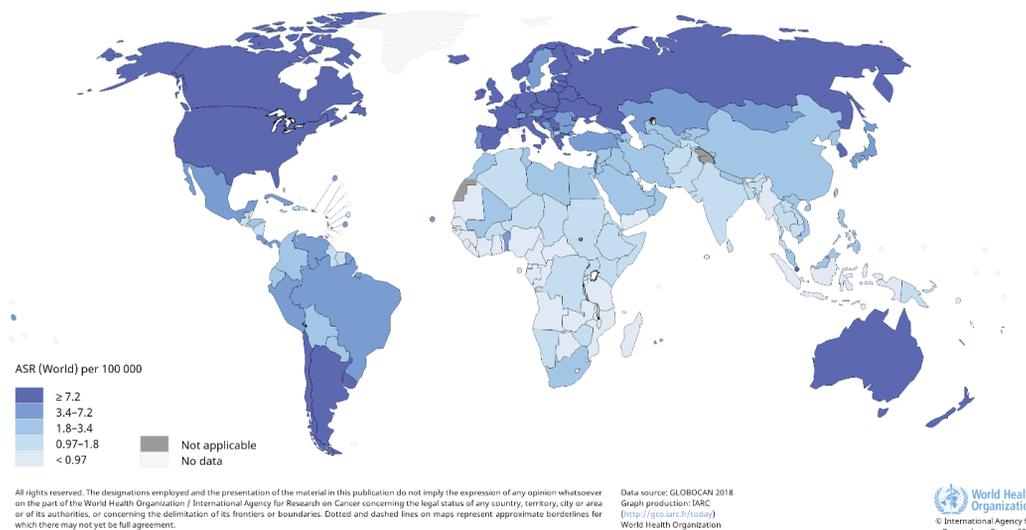
Benché l’incidenza aumenti con l’età, raggiungendo un picco massimo di 1 su 1.000 uomini nell’ottava decade di vita, in termini di peso percentuale nella fascia di età >70 anni essa rappresenta il 3% di tutti i tumori diagnosticati, in entrambi i generi. Nella fascia di età 0-49 anni, l’incidenza percentuale arriva al 5% e all’1%, rispettivamente, negli uomini e nelle donne. Infine nella classe di età 50-69 anni, i valori sono pari a circa il 4% negli uomini e il 2% nelle donne (5).

L’Italia mostra un quadro eterogeneo per gli indicatori epidemiologici di incidenza, sopravvivenza e mortalità. L’Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM) nei dati per il quinquennio 2010-2015 (26) descrive un vero e proprio gradiente geografico tra Nord e Sud ed Isole con numeri in riduzione man mano che si scende lungo la penisola. Negli uomini l’incidenza di tumore renale va dai 31,6 casi ogni 100.000 abitanti al Nord ai 19 per 100.000 al Sud e nelle Isole, passando per i 30,5 per 100.000 del Centro. Si osserva, quindi, una diminuzione del 3% passando dal Nord al Centro ed addirittura del 40% arrivando al Sud e nelle Isole. Per le donne il discorso è analogo: il calo in percentuale ricalca più o meno quello riferito agli uomini. In valore assoluto, invece, la differenza è notevole e si osservano 13,2 casi ogni 100.000 donne al Nord, 12,3 per 100.000 al Centro e 8,2 per 100.000 al Sud ed Isole.

Per quanto riguarda la mortalità, nel 2020 sono stimati 4.900 decessi (3.300 per gli uomini e 1.600 per le donne) (1). Anche la mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo e un modesto gradiente Nord-Sud ed Isole, con valori più elevati nel settentrione, sia tra gli uomini che tra le donne (5).

Figura 1 - Tasso stimato di incidenza, standardizzato per età (mondo). Anno 2018. Neoplasia del rene. Entrambi i generi. Tutte le età

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, kidney, both sexes, all ages



Fonte dei dati: Dati elaborati da Cancer Today. Disponibili sul sito: <https://gco.iarc.fr/today/home>.

Nel nostro Paese la prognosi è particolarmente favorevole, facendo dell'Italia uno degli stati a più alta sopravvivenza per questa neoplasia. Il Rapporto 2020 AIOM-AIRTUM sui numeri del cancro in Italia riporta una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del tumore pari al 71% (1). Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (75+). La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'84% nei maschi e all'85% nelle femmine, mentre a 5 anni la probabilità è pari al 92% nei maschi e all'89% nelle femmine. Mediamente nel Meridione la sopravvivenza a 5 anni è più bassa rispetto al Centro-Nord, sia nei maschi (66%) sia nelle femmine (69%) (26). Rispetto ad altri Paesi europei, la prognosi del tumore del rene in Italia è migliore e si colloca in cima alle classifiche mondiali con un tasso di sopravvivenza a 1 anno dell'83%, a 5 anni del 71% e a 10 anni del 66%. Negli ultimi 10 anni, si è assistito ad un guadagno di ben 10 punti percentuali sulla sopravvivenza a 10 anni (27, 28).

La sopravvivenza è condizionata, in particolare, da tre fattori: la fase del tumore in cui viene posta la diagnosi, l'efficacia del trattamento e l'età del paziente.

Nel Rapporto 2016 dell'AiRTUM *Working Group* "La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia", pubblicato nel 2017 (27), viene descritta come una condizione pressoché uniforme tra donne e uomini (rispettivamente, 70% e 72% a 5 anni), mentre, in termine di gradiente geografico, nelle zone meridionali del nostro Paese la sopravvivenza è pari a 66% nei maschi e 69% nelle femmine e nelle regioni del Nord-Est è, rispettivamente, pari a 72% e 73%.

Si stima che in Italia, nel 2018, vi fossero 125.461 soggetti in vita con una pregressa diagnosi di tumore renale. Dal 2010 al 2017 il numero è aumentato di ben il 31%. Considerando l'andamento dei tassi di incidenza e di sopravvivenza, il numero di italiani con una diagnosi di tumore del rene aumenterà nel tempo. Questo trend è confermato anche dai più recenti dati pubblicati da AIRTUM che riportano per il 2020 144.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene, di cui 97.200 uomini e 47.200 donne (1).

5. Conclusioni

A fronte dell'evoluzione verso una medicina sempre più efficace, è fondamentale tener conto degli obiettivi della stessa che sono la cura, l'aumento della sopravvivenza e una migliore qualità di vita dei pazienti con mRCC. Pertanto, risulta necessario comprendere l'insieme delle complessità del paziente con mRCC ed il relativo impatto sui sistemi sanitari.

Il miglioramento della qualità delle cure rappresenta un obiettivo prioritario da raggiungere in tutti i settori della Sanità, soprattutto in ambiti complessi e delicati come quello oncologico. Oggi la principale sfida del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è quella di rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente di risorse sanitarie sempre più esigue e la creazione di valore sia per il singolo sia per la comunità. Pertanto, obiettivo comune a tutti gli *stakeholder* deve essere quello di fornire un'assistenza sanitaria di elevato valore e ciò richiede il perseguimento di un sistema *patient-centered* e un processo di convergenza delle organizzazioni sanitarie verso un'assistenza *value-based* (29).

Riferimenti bibliografici

1. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Rapporto 2020. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia>.
2. Porta C, D'Attino R. Epidemiologia e standard di cura attuale del carcinoma renale metastatico in Italia. *Ital J Public Health*. 2011;8(3) (suppl 2): S7-S16. 2.
3. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-621; Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma). Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(6): e1101e1115.
4. Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma). Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(6): e1101e1115.
5. AIOM-Linee Guida 2020 - Tumori del rene. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2020-tumori-del-rene>.
6. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Disponibile sul sito: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc>.
7. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol*. 2000 Apr; 27 (2): 115-23.
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16; 371 (9612): 569-78.
9. Solarek W, Czarnicka AM, Escudier B, Bielecka ZF, Lian F, Szczylik C. Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Oct; 22 (5): R253-64.
10. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, Andersen M, Auvinen A, Haukka J, Furu K, de Vries F, De Bruin ML. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf*. 2013 Nov; 8 (5): 333-48.
11. Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest*. 2005; 23: 240.
12. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 11; 92 (7): 1.302-6.
13. Richiardi L, Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, Weiderpass E, Tracey E, Brewster DH, McBride ML, Kliewer EV, Tonita JM, Pompe-Kirn V, Kee-Seng C, Jonasson JG, Martos C, Brennan P. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *Int J Cancer*. 2007 Feb 1; 120 (3): 623-31.
14. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dores GM, Gilbert ES. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 21; 97 (18): 1.354-65.
15. J. Ryan Mark. Carcinoma a cellule renali (Adenocarcinoma del rene). Disponibile sul sito: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-genitourinari/neoplasie-del-tratto-genitourinario/carcinoma-a-cellule-renali>. Ultimo aggiornamento: settembre 2019.
16. Atkins MB and Choueiri TK. UpToDate. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. This topic last updated: Mar 05, 2019. Disponibile sul sito: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma> on November 22, 2019.
17. Fontes-Sousa M, Magalhães H, da Silva FC, Mauricio MJ. Stauffer's syndrome: A comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. *Urol Oncol*. 2018 Jul; 36 (7): 321-326.
18. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov; 35 (4): 581-92.
19. Graves A, Hessamodini H, Wong G, Lim WH. Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities. *Immunotargets Ther*. 2013; 2: 73-90.
20. Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Jun; 81 (2): 107-12.
21. Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2018 Nov; 7 (11): 5.431-5.438.
22. Osorio JC, Motzer RJ, Voss MH. Optimizing Treatment Approaches in Advanced Renal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Dec 15; 31 (12): 919-26, 928-30.
23. Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F (Eds). *The Cancer Atlas*. Third Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2019. Disponibile sul sito: www.cancer.org/canceratlas.
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68 (6): 394-424.
25. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponibile sul sito:

<https://gco.iarc.fr/today>.

26. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Rapporto 2019. Disponibile sul sito: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf.

27. AiRTUM Working Group. I TUMORI IN ITALIA - Rapporto 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2) suppl1.

28. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, Sant M; EUROCARE-5 Working Group: Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *Eur J Cancer*. 2015 Oct; 51 (15): 2.217-2.230).

29. Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Draft Opinion on Defining value in “value-based healthcare”. 2019. Disponibile sul sito:

https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/024_valuebasedhealthcare_en.pdf.