

# L'ECOGRAFIA E IL COLOR DOPPLER IN NEFROLOGIA. TUMORI DEL RENE E DELLE VIE URINARIE

Mario Meola<sup>1,2</sup>, Ilaria Petrucci<sup>2</sup>, Lisa Giovannini<sup>2</sup>, Elisa Colombini<sup>2</sup>, Adriana Villa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola Superiore S. Anna degli studi Universitari e di Perfezionamento. U.O. Nefrologia e Dialisi-Dipartimento di Medicina Interna. Università di Pisa, Pisa

<sup>2</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi-Dipartimento di Medicina Interna. Università di Pisa, Pisa

<sup>3</sup>Istituto di Radiologia, Policlinico San Matteo - Università degli Studi di Pavia, Pavia

## Ultrasound and color Doppler imaging for kidney and urinary tract tumors

*When a renal mass is suspected, conventional ultrasound and color Doppler imaging are often used for initial assessment. Ultrasound screening has many advantages over contrast-enhanced CT and MRI, such as accessibility, low costs, and no need for intravenous iodine contrast administration or ionizing radiation. Sonography is very helpful to distinguish cystic from solid lesions and to monitor the growth and structural pattern of cysts. Detection of small renal carcinoma of less than 3 cm in diameter is limited, however, and small tumors are detected by conventional ultrasound only in 67-79% of cases. In fact, small renal malignancies may have an echogenicity similar to the normal renal parenchyma. In these cases it is very hard to distinguish the tumor, particularly when there is no evident disarrangement of the normal renal contours and no extension into the central renal complex. Renal cell carcinoma can also be hypo- or hyperechoic and indistinguishable from renal adenoma/oncocytoma or angiomyolipomas, which are commonly described as hyperechoic masses. In other words, the pattern and ultrasound characteristics of renal masses often overlap between benign and malignant tumors. A diagnosis of a malignant cystic lesion requires evidence of multiple, thickened internal septa, calcifications, vascularity, and parietal nodularity. When a solid lesion does not show the typical appearance of a simple cyst (a round anechoic lesion with a smooth well-defined wall, without internal debris, and showing increased through-transmission), further evaluation with contrast-enhanced CT or MRI is necessary. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) improves the sensitivity for detection of small renal masses. Compared to CT, CEUS is able to better visualize the number of septa, the septum and wall thickness, the presence of a solid component, and enhancement in some cases, resulting in upgrading of the Bosniak classification and affecting treatment planning.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Renal cell carcinoma, CEUS of renal masses, Doppler of renal masses, Renal ultrasound, Transitional carcinoma

### PAROLE CHIAVE:

Carcinoma a cellule renali, CEUS masse renali, Doppler masse renali, Ecografia renale, Urotelioma

### Indirizzo degli Autori:

Prof. Mario Meola  
Scuola Superiore S. Anna  
U.O. Nefrologia Universitaria  
Dipartimento di Medicina Interna  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Pisana  
Via Paradisa 2  
56126 Pisa  
e-mail: mmeola@int.med.unipi.it

## INTRODUZIONE

Nella pratica clinica, l'ecografia è l'indagine di prima scelta per documentare o escludere una massa renale solida. Nella maggioranza dei casi, la diagnosi è occasionale e il tumore renale viene diagnosticato nel corso di esami eseguiti per indicazioni cliniche di varia natura (1-3). La diagnosi si basa sul riscontro di

una massa renale solida che va analizzata in base alle caratteristiche strutturali, alle dimensioni e alla vascularizzazione. I risultati diagnostici più affidabili vengono ottenuti caratterizzando la massa renale con il *B-Mode*, il *Tissue Harmonic Imaging* (THI), il *color-power Doppler* (CD) e la contrastografia con ultrasuoni o *Contrast Enhanced Ultrasound* (CEUS) (3).

## RUOLO DIAGNOSTICO DELL'ECOGRAFIA

L'*imaging* tissutale in seconda armonica ha sicuramente migliorato la diagnosi differenziale fra cisti complesse e atipiche. Infatti, rispetto all'*imaging* convenzionale il THI permette di ottenere una migliore risoluzione spaziale e di contrasto e una minore presenza di artefatti da riverberazione e da lobi parassiti (4). Anche il CD ha migliorato l'accuratezza dell'*imaging* convenzionale, in particolare nella diagnosi differenziale fra carcinoma renale/angiomiolipoma e cisti atipica/lesione solida (5-11). La CEUS ha permesso di caratterizzare con maggiore accuratezza la vascolarizzazione delle masse renali, poiché le microbolle confinate nel torrente circolatorio generano un rinforzo che migliora sia il segnale dei grandi vasi sia quello dei vasi di  $\varnothing < 40 \mu\text{m}$ . La CEUS ha migliorato in modo sostanziale l'accuratezza dell'ecografia nella caratterizzazione degli pseudo-tumori e delle cisti renali complesse, mentre è ancora relativamente affidabile nella diagnosi delle lesioni renali iperecogene (12-26). In particolare, la CEUS è molto utile nella definizione della pseudo-capsula tumorale, più visibile nei tumori fra 2-5 cm rispetto a quelli di  $\varnothing < 2 \text{ cm}$  e  $> 5 \text{ cm}$ . L'integrità di questa struttura è un prerequisito essenziale per escludere l'infiltrazione del perirene e per procedere alla chirurgia conservativa (24). In ogni caso, l'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi dei piccoli tumori resta inferiore a quella della TC con contrasto. Uno studio recente su 205 tumori, di cui il 92% di  $\varnothing \leq 3 \text{ cm}$ , ha dimostrato che la sensibilità dell'ecografia convenzionale è del 67% e che raggiunge il 79% con l'uso del Doppler (27). In ogni caso, l'ecografia ha dei limiti nella diagnosi delle lesioni cistiche complesse e nella valutazione dell'estensione del tumore (28-31) e dell'eventuale trombosi neoplastica (27-30). In verità, nella trombosi neoplastica, l'ecografia mostra un'elevata accuratezza (simile alla TC o alla RM), anche se i risultati diagnostici variano da operatore a operatore, in funzione dell'esperienza individuale e della complessione fisica del paziente. Infatti, in funzione dell'habitus individuale, nel 43.5% dei soggetti la vena cava inferiore non è ben visualizzabile (30). In ogni caso, la sensibilità dell'ecografia nella diagnosi di trombosi neoplastica è strettamente legata all'estensione del trombo: se il fronte di progressione interessa la porzione intraepatica della vena cava inferiore, la sensibilità raggiunge il 100%; viceversa, quando il fronte si arresta sotto la confluenza delle vene sovraepatiche la sensibilità scende al 68% (28-30).

L'ecografia è largamente utilizzata come *imaging* intraoperatorio e come supporto di guida nelle procedure di diagnostica e terapia mini-invasiva (32, 33). Per esempio, l'ecografia trans-esofagea perioperatoria è molto utile per stabilire il fronte di progressione del

trombo neoplastico in vena cava o nell'atrio destro e per guidare la sede del clampaggio chirurgico della vena cava (32-36). L'ecografia è anche l'*imaging* di prima scelta per la guida della biopsia dei piccoli tumori (37-40), per il trattamento di termoablazione in radiofrequenza (41-43), per il puntamento del piccolo tumore nella *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) (44-46) e per il controllo dei risultati terapeutici.

Uno dei campi di applicazione più recenti e suggestivi della CEUS è rappresentato dalla valutazione nell'uomo dell'efficacia terapeutica degli inibitori dell'angiogenesi [inibitori della tirosin-chinasi (sunitinib, sorafenib)] (47-49) e dall'*imaging molecolare*, dimostratosi molto utile nei modelli sperimentali. L'*imaging* molecolare prevede che l'involucro stabilizzante delle microbolle venga marcato con anticorpi specifici (*targeting*) contro epitopi (*target*) espressi sulla parete endoteliale. Le microbolle marcate con anticorpi specifici si legano saldamente agli epitopi. Dopo infusione, la gran parte delle microbolle viene diluita in circolo e distrutta con esalazione del gas, a esclusione di quelle legate agli epitopi. In questo modo l'*imaging* perfusionale in seconda armonica è in grado di localizzare le microbolle che si sono ancorate al target endoteliale e diventa possibile valutare molto precocemente gli effetti della terapia, prima della documentazione della necrosi e della riduzione volumetrica del tumore.

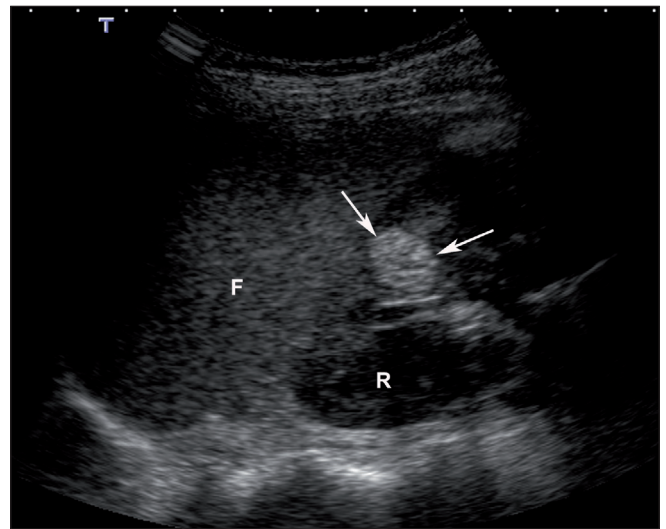
## TUMORI BENIGNI

I tumori renali possono essere *benigni* (angiomiolipoma, adenoma, oncocitoma, nefroma multiloculare cistico, emangioma, linfangioma e tumore iuxta-glomerulare) o *maligni* (carcinoma a cellule renali, linfoma, sarcoma, tumori metastatici e tumore di Wilms) (22). In ogni caso, la maggior parte delle masse renali viene asportata chirurgicamente poiché non è sempre possibile distinguere con l'*imaging* un tumore benigno da un carcinoma renale. Pertanto, in presenza di una lesione espansiva è sempre valido l'assioma per cui *la massa è un carcinoma sino a prova contraria*. Negli ultimi anni, la diagnosi di piccolo tumore è aumentata in modo esponenziale, in parte come conseguenza dell'uso estensivo dell'*imaging* negli anziani che rappresentano la popolazione a maggior rischio di malattia. Purtroppo, nonostante gli avanzamenti tecnologici, l'*imaging* morfologico (ecografia, TC e RM) non è sempre in grado di caratterizzare la natura benigna o maligna e quindi il potenziale aggressivo del piccolo tumore. Oltretutto, il piccolo tumore è spesso asintomatico e, in quanto contenuto nelle dimensioni e nello staging, può essere eradicato con la chirurgia mini-invasiva segmentale, con la termoablazione in radiofrequenza e con l'HIFU, ma può anche non essere

enucleato e sottoposto a sorveglianza attiva. Per tutti questi motivi, negli ultimi anni, la biopsia renale eco-guidata o TC-guidata, con ago tranciante 18-19 G, sta progressivamente riacquistando popolarità come mezzo potenziale per tracciare la diagnosi istologica e il profilo di rischio biologico del piccolo tumore. Le evidenze che giustificano questo rinnovato interesse per la biopsia sono diverse: 1) un significativo numero di piccoli tumori viene diagnosticato nella popolazione anziana; 2) il 20% dei piccoli tumori è benigno all'esame istologico; 3) esistono diverse strategie di cura; 4) la biopsia eco-guidata o TC-guidata mostra un'elevata accuratezza diagnostica (>90%) con scarse complicanze. In ogni caso, il bilancio clinico è essenziale poiché davanti a una scelta conservativa esiste sempre un rischio non valutabile e imprevedibile che la malattia possa progredire e dare metastasi nonostante la sorveglianza attiva (50).

L'**angiomiolipoma** è un amartoma costituito in varia percentuale da tessuto adiposo, muscolare liscio e vasi. È una lesione relativamente frequente localizzata nella corticale del rene e interessa lo 0.3-3% della popolazione generale. Nel 20% dei casi è associato alla sclerosi tuberosa e l'80% circa dei pazienti con sclerosi tuberosa presenta un'angiomiolipomatosi multipla (7). Da un punto di vista istologico, l'angiomiolipoma è una lesione benigna, priva di capsula propria e con una crescita molto lenta. In ecografia convenzionale l'angiomiolipoma solitario appare come un nodulo iperecogeno, più o meno voluminoso (2-20 cm). Ha margini netti e profili regolari ed è solitamente contenuto nel parenchima renale e solo raramente esofitico (Fig. 1). L'angiomiolipoma con  $\varnothing >4$  cm può essere causa di sanguinamento retroperitoneale e può infiltrare la vena renale. Le diverse componenti istologiche dell'angiomiolipoma e la ricchezza di interfacce acustiche giustificano sia l'aspetto disomogeneo sia l'iperecogenicità, sovrapponibile o, a volte, superiore al seno renale. I piccoli carcinomi di  $\varnothing \leq 3$  cm possono mostrare una struttura iperecogena, simile all'angiomiolipoma. Tuttavia, nel carcinoma coesistono spesso un esile alone ipoecogeno perilesionale e microcisti endonodulari. Questi aspetti sono assenti nell'angiomiolipoma (8). Il *power Doppler* dopo somministrazione di MdC non migliora significativamente l'accuratezza diagnostica. L'angiomiolipoma è in genere privo di segnale e raramente mostra flussi intralesionali molto lenti (15, 21). In realtà, esperienze più recenti hanno documentato che l'angiomiolipoma alla CEUS mostra un *enhancement* omogeneo e prolungato, a differenza del carcinoma renale che mostra un *wash-out* precoce, un *enhancement* eterogeneo e una rima di rinforzo peritumorale (51).

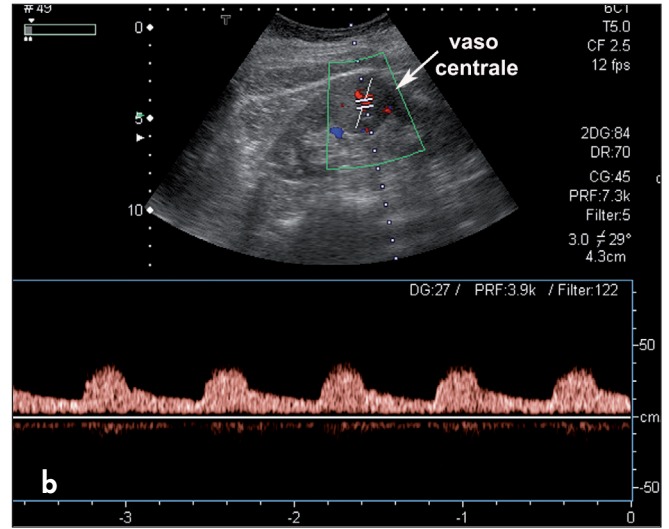
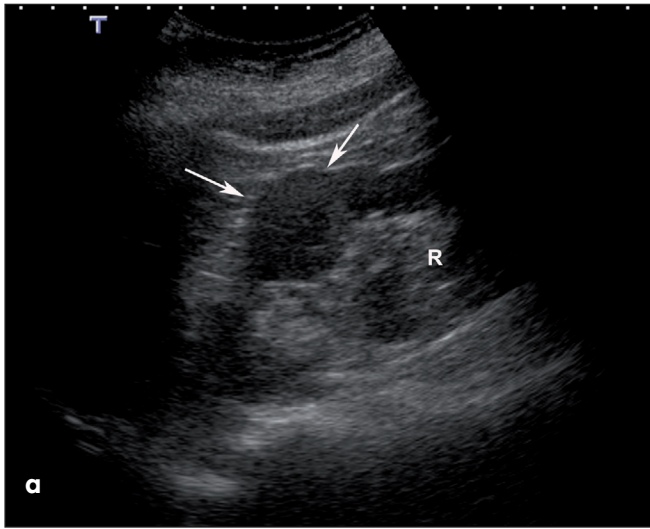
L'**adenoma** e l'**oncocitoma** sono tumori benigni molto rari. Gli adenomi renali traggono origine dalla corti-



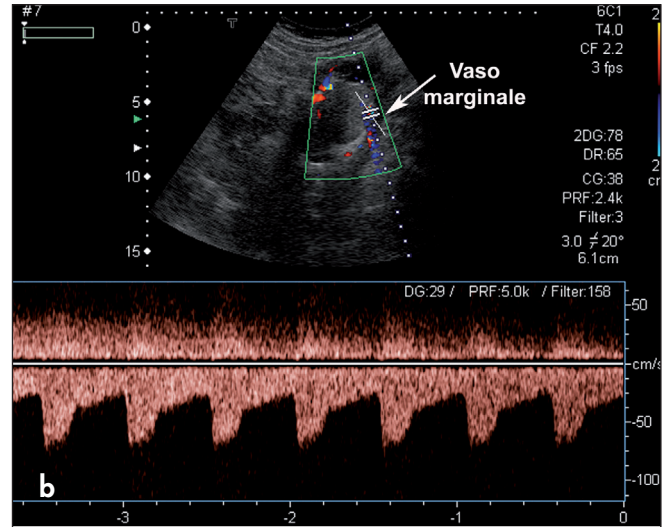
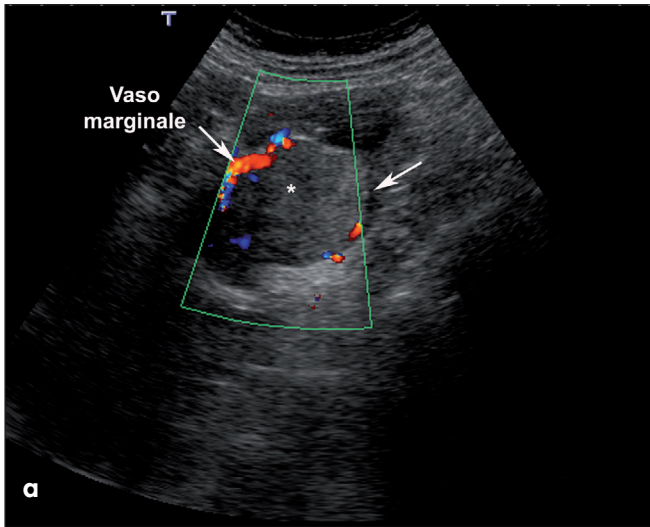
**Fig. 1 - Angiomiolipoma.** Angiomiolipoma solitario della regione mesopolare superiore del rene destro. F = VII segmento epatico; R = rene destro.

cale e sono in genere di piccolo diametro (<3 cm) e ben capsulati rispetto al parenchima renale. Morfologicamente sono indistinguibili dai piccoli carcinomi e possono degenerare in senso maligno. L'oncocitoma renale è una neoplasia benigna ben differenziata, costituita da cellule ricche di mitocondri (oncociti) ed è forse l'unico vero esempio di adenoma renale. L'oncocitoma prende origine dall'epitelio del tubulo prossimale, è più frequente nel maschio e mostra una capsula molto vascolarizzata. Gli oncocitomi si comportano come tumori benigni, non danno metastasi e hanno una prognosi favorevole (52). In ecografia convenzionale, l'oncocitoma si presenta come un nodulo omogeneo, isoecogeno o finemente ipoecogeno rispetto al parenchima, con margini netti e  $\varnothing < 5.5$  cm (Fig. 2). Le dimensioni del nodulo determinano spesso un'alterazione del profilo renale (52). L'aspetto morfologico non è comunque dirimente poiché anche i piccoli carcinomi nel 5%-6% dei casi hanno un aspetto omogeneo e margini ben definiti. Al campionamento *color Doppler*, l'oncocitoma appare riccamente vascolarizzato. In ogni caso, il *pattern* vascolare è aspecifico ma non mostra il disordine e l'anarchia tipici della neoangiogenesi maligna. Come nell'adenoma, è presente un anello vascolare marginale (Fig. 3) da cui possono originare vasi secondari che si irradiano verso la regione centrale del nodulo con una disposizione a "raggi di bicicletta". La diagnosi differenziale fra adenoma e oncocitoma poggia sul riscontro ecografico (raro) o TC (frequente) di una cicatrice fibrosa stellata nella zona centrale del nodulo. La cicatrice centrale è un segno incostante ma suggestivo, presente solo nel 30-50% dei casi. Una cicatrice centrale può essere presente anche nel carcinoma a seguito di eventi di necrosi cen-





**Fig. 2a e 2b - Oncocitoma.** Nodulo finemente iperecogeno, ben marginato e omogeneo, con vasi marginali e accrescimento nel seno renale (a). Risultato istologico del mappaggio bioptico: oncocitoma. Il paziente è in osservazione attiva. Vaso perimetrale arterioso al campionamento CD e spettrale (b).



**Fig. 3a e 3b - Oncocitoma esofitico mesorenale.** Nodulo finemente iperecogeno, ben marginato e omogeneo, con vasi marginali (a) che mostrano un segnale di tipo arterioso (b).

trale. Per questo motivo, la diagnosi differenziale con il carcinoma è spesso azzardata e bisogna procedere in ogni caso all'escissione chirurgica del tumore. L'oncocitoma non invade la capsula renale e non dà metastasi o linfadenopatie secondarie.

Il **nefroma cistico multiloculare** è un tumore benigno raro, solitario, unilaterale e spesso di grande volume che si presenta come una formazione pseudonodulare con microcisti multiple, di piccolo diametro (<1 cm), addossate l'una all'altra e interpolate da setti fibrosi più o meno spessi. Comunemente questo tumore non mostra tendenza al viraggio verso il carcinoma, anche se talvolta, all'esame istologico, nei setti che separano le cisti sono evidenti calcificazioni ed elementi cellulari potenzialmente maligni (53). Al CD il tumore appare

comunemente ipovascolarizzato. Cisti e isole di carcinoma renale a cellule renali spesso coesistono nei reni di pazienti con malattia di von Hippel-Lindau.

**TEST DI VERIFICA**

**1) La diagnosi differenziale fra carcinoma renale e oncocitoma si basa su:**

- a. Struttura della massa
- b. Vascolarizzazione
- c. Presenza di una scar centrale
- d. Dimensioni ≤4 cm
- e. Mappaggio bioptico.

## 2) Come si presenta l'angiomiolipoma renale all'esame ecografico?

a. Massa iperecogena con margini netti, contenuta nel parenchima raramente esofitico e >4 cm. In genere ipovascolarizzata e scarsamente perfusa alla CEUS

b. Massa iperecogena con margini netti, contenuta nel parenchima e raramente >4 cm. In genere ipovascolarizzata, con *enhancement* omogeneo e prolungato alla CEUS. Può raramente sanguinare e invadere la vena renale

c. Massa disomogenea e ipovascolarizzata che impronta il seno renale

d. Massa ipervascolarizzata e iperecogena

e. Massa ipovascolarizzata e ipoecogena.

## 3) Come l'angiomiolipoma anche il carcinoma <3 cm può presentarsi come una piccola massa iperecogena. Come si procede per la diagnosi differenziale?

a. Si esegue una CEUS

b. Si esegue la biopsia

c. Si esegue una TC con contrasto a strati sottili per analizzare la densità strutturale (contenuto di tessuto adiposo) e valutare la perfusione

d. Si pone diagnosi di carcinoma se il *color Doppler* mostra una diffusa iperperfusione

e. La diagnosi è indicativa di carcinoma se il nodulo mostra un esile margine ipoecogeno perilesionale associato a piccole cisti.

## TUMORI MALIGNI

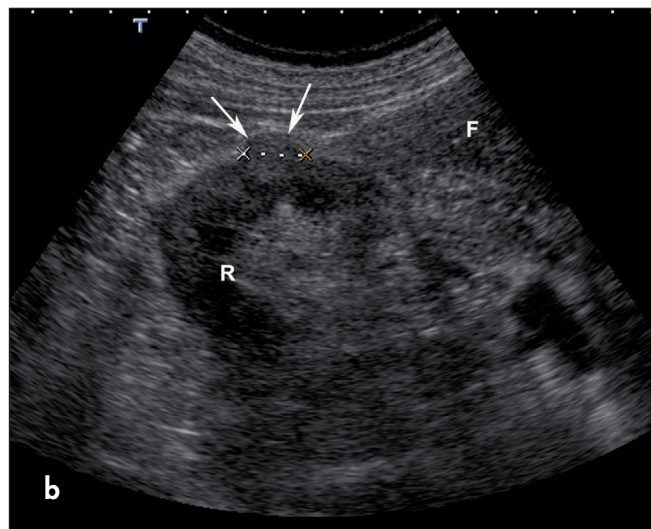
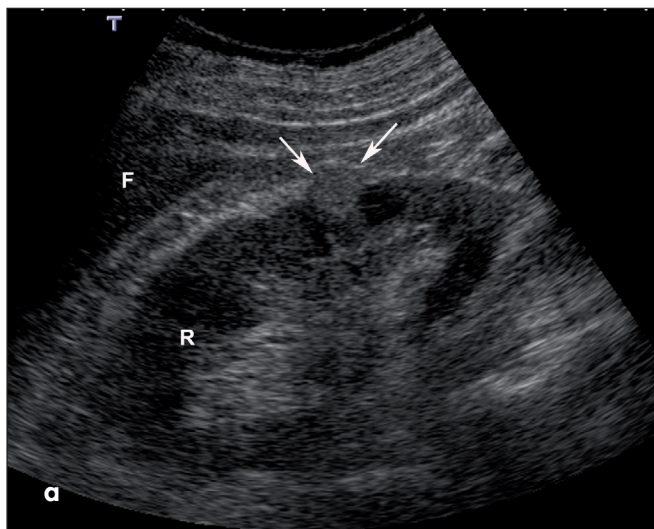
Il **carcinoma renale a cellule renali** è la neoplasia più comune del rene e tutte le neoformazioni renali devono essere considerate un carcinoma sino a prova contraria. La variante cistica o multicistica del carcinoma, molto rara, pone seri problemi di diagnosi differenziale. Più raramente il rene può essere sede di **linfomi, sarcomi e metastasi**.

Il **carcinoma a cellule renali** origina dall'epitelio del tubulo prossimale e si presenta come una massa più o meno rotondeggiante e disomogenea che altera il profilo renale. Spesso le masse più voluminose (>5 cm Ø) mostrano aree centrali ipo-aneogene con detriti riferibili ad aree di necrosi ed emorragia. I tumori di diametro maggiore possono infiltrare la capsula renale, il grasso perirenale e la ghiandola surrenalica, colonizzare la vena renale (30% dei casi) e la vena cava inferiore (7% dei casi), metastatizzare nei linfonodi peri-ilari e para-aortici, superare la fascia del Gerota e infiltrare il grasso pararenale e la parete muscolare (26). Raramente, il carcinoma renale può essere bilaterale o multifocale (26-28). La classifica-

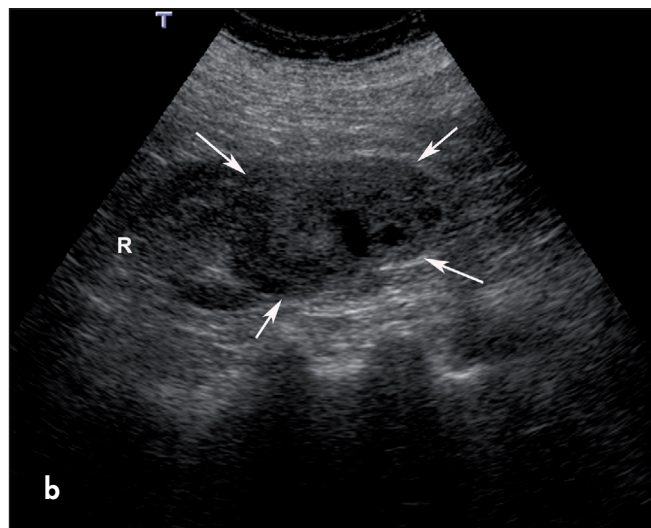
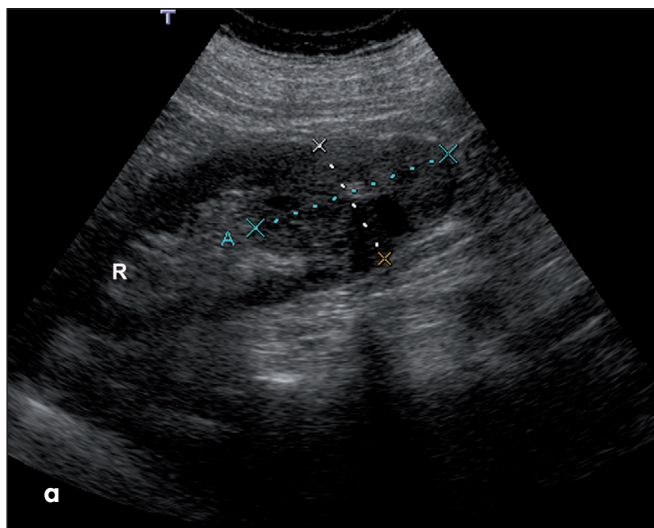
**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE TNM DEL CARCINOMA RENALE (UICC, 2002)**

Classificazione	Descrizione
Classificazione T	T1 - tumore confinato al rene, T1a <4 cm, T1b <7 cm
	T2 - tumore confinato al rene, >7 cm
	T3 - tumore sconfinato ma contenuto nella capsula di Gerota
	T3a - tumore sconfinato nel grasso perirenale/peripelvico e nella ghiandola surrenale
	T3b - infiltrazione neoplastica della vena renale e del tratto sottodiaframmatico della VCI
Classificazione N	T3c - trombosi neoplastica estesa al tratto sovradiaframmatico della VCI
	T4 - tumore sconfinato dalla capsula perirenale del Gerota
	N0 - assenza di metastasi linfonodali regionali
Classificazione M	N1 - metastasi in un singolo linfonodo regionale
	N2 - metastasi in più di un linfonodo regionale
	M0 - assenza di metastasi a distanza
Stadio TNM	M1 - metastasi a distanza
	Stadio I - T1 N0 M0
	Stadio II - T1, T2, T3 N1 M0
	Stadio III - T3 N0 M0
	Stadio IV - T4 N0, N1 M0

zione TNM e lo *staging* del carcinoma renale sono riportati nella Tabella I (54). Il tumore renale è spesso asintomatico, raramente determina ematuria e si associa a sindromi paraneoplastiche tanto più evidenti quanto maggiore è il volume del tumore. Per questo motivo nella vecchia semeiotica il tumore renale era conosciuto come il *grande mimo della medicina interna*. In assenza di sintomi, la diagnosi di carcinoma a cellule renali viene posta incidentalmente nel corso di indagini strumentali eseguite per altre indicazioni cliniche nei soggetti anziani che sono la popolazione a maggior rischio. Negli ultimi venti anni, l'ecografia e le tecniche tomografiche (TC e RM) hanno mutato radicalmente il "trend" diagnostico del tumore renale. Negli anni '80-'90, al momento della diagnosi, il Ø



**Fig. 4a e 4b - Small cancer.** Piccolo nodulo iperecogeno sul profilo anterolaterale del mesorene destro (a) che altera il profilo renale (b). F = VII segmento epatico; R = rene.

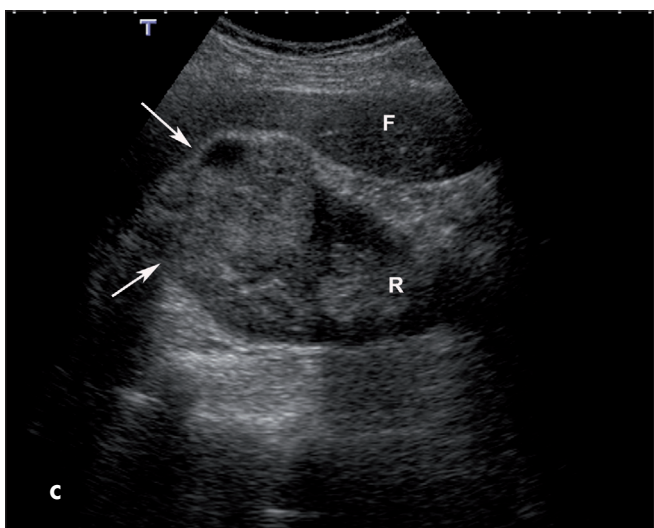
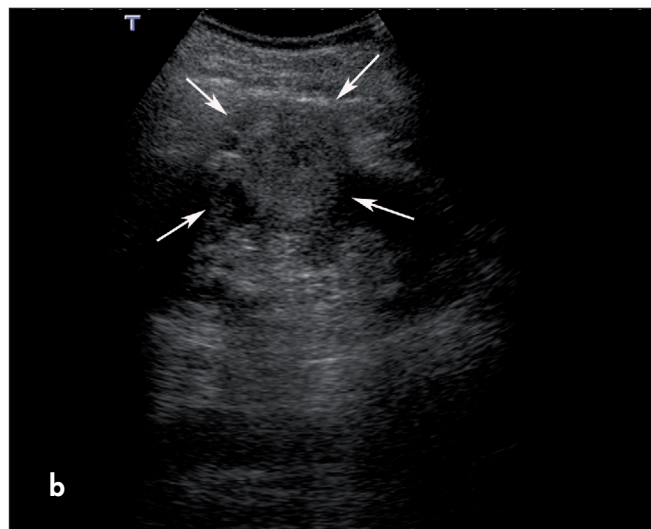
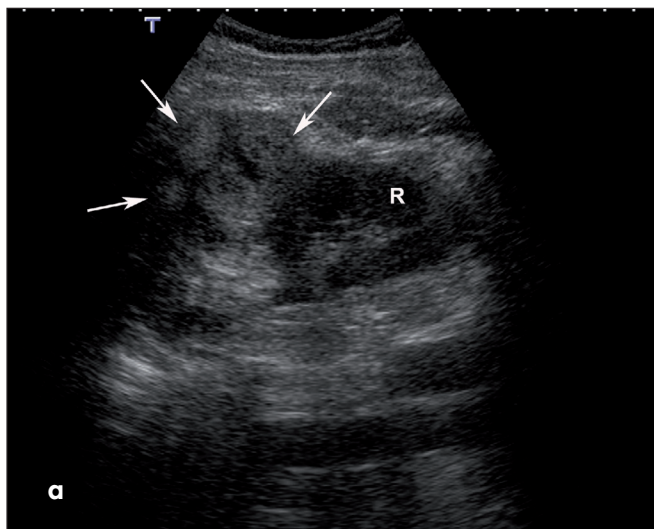


**Fig. 5a e 5b - Carcinoma isoecogeno.** Tumore del polo inferiore del rene sinistro. Nella scansione coronale la massa è scarsamente riconoscibile (a). Diventa più evidente nelle scansioni oblique per la perdita del disegno delle strutture del seno (b).

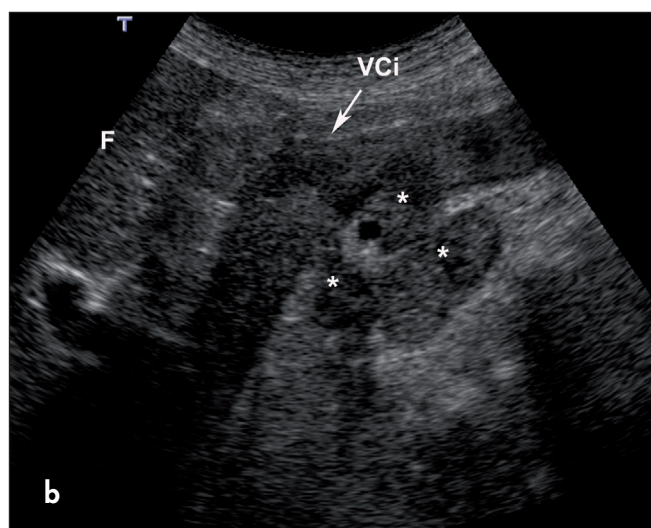
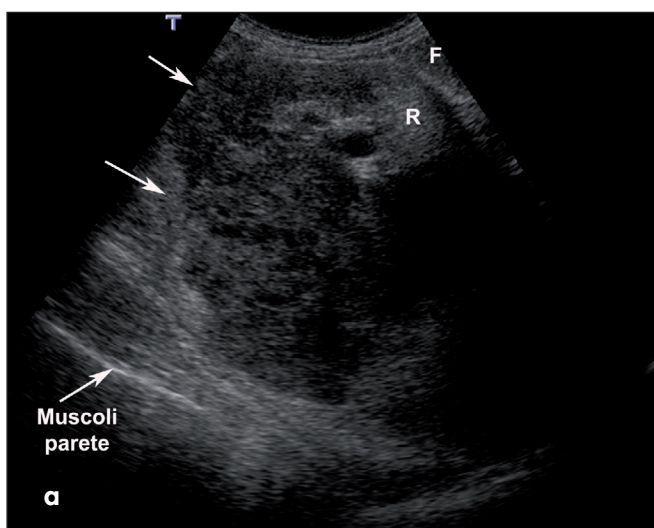
medio del tumore era  $>7-9$  cm e, negli anni '90, era  $>5-6$  cm. Attualmente, la diagnosi interessa con maggiore frequenza piccoli tumori di  $\varnothing \leq 3$  cm (*small cancer*) (Fig. 4) (27-29). Nel 50% dei casi, il carcinoma si presenta come una lesione nodulare finemente disomogenea, *iperecogena* rispetto alla corticale del rene, con microcisti intranodulari e un esile alone ipoecogeno. I piccoli tumori entrano in diagnosi differenziale con l'angiomiolipoma, che mostra comunque un'iperecogenicità più elevata. La crescita progressiva della massa tumorale coincide con la comparsa di aree di necrosi e di emorragia che conferiscono al carcinoma renale un aspetto isoecogeno (Fig. 5) o *ipoecogeno* (rispettivamente 42% e 20%) rispetto al parenchima

renale (Fig. 6). Il bilancio morfologico di un nodulo tumorale non deve limitarsi alla caratterizzazione strutturale (dimensioni e struttura), ma deve estendersi alla ricerca di un'eventuale colonizzazione venosa e di un interessamento metastatico dei linfonodi peri-ilari (Fig. 7). I tumori del polo superiore e di quello inferiore hanno un accrescimento prevalentemente esofitico, mentre il tumore del mesorene può infiltrare la pelvi simulando un urotelioma e colonizzare la vena renale e, in stadi più avanzati, la vena cava e l'atrio destro. Raramente, gli eventi degenerativi del tumore possono causare la comparsa di calcificazioni tumorali (carcinoma renale calcifico). I risultati degli studi sull'accuratezza dell'ecografia nella stadiazione del carcinoma renale sono

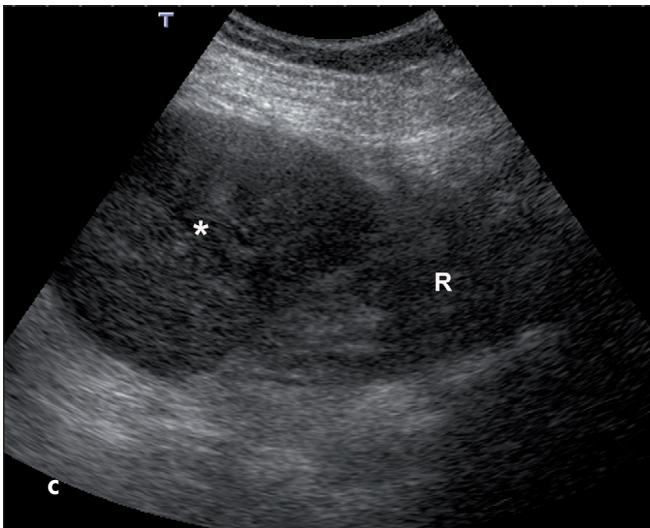
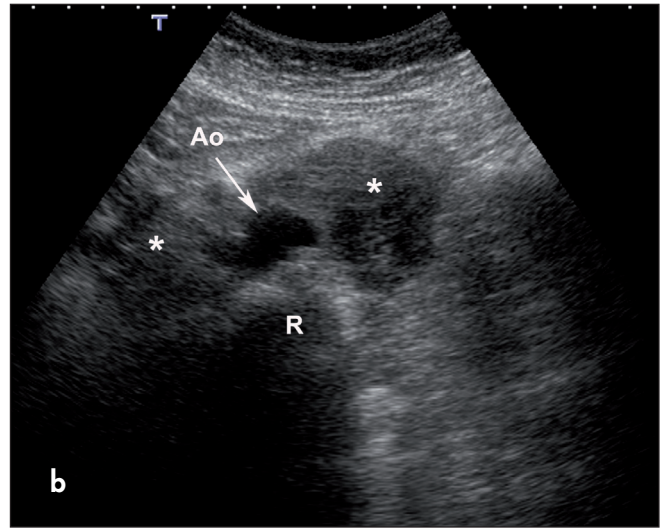
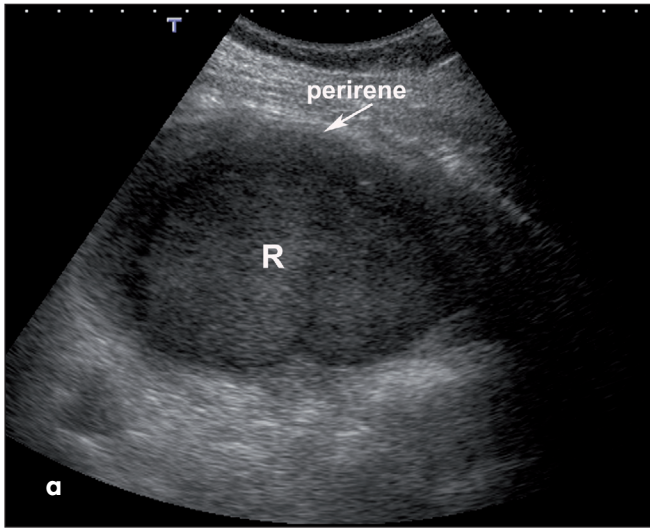




**Fig. 6a, 6b e 6c** - Carcinoma a cellule renali Ø 4-5 cm. Nodulo disomogeneo e finemente iperecogeno che altera il profilo del rene e che mostra nel contesto aree degenerative ipoecogene (a, b). Piccola cisti marginale (c). F = VII segmento epatico; R = rene.



**Fig. 7a e 7b** - Carcinoma renale stadio IV. Grossolana massa renale del rene destro che altera la morfologia renale e i profili, infila lo spazio perirenale e pararenale ed entra in contatto con i muscoli di parete (infiltrazione?) (a). Colonizzazione della vena renale e della vena cava nel settore pre-epatico (b). (\*) = Linfopatie multiple pericavali e peri-ilari; F = fegato; R = rene.



**Fig. 8a, 8b e 8c - Linfoma renale.** La variante morfologica presentata si caratterizza per un'infiltrazione diffusa del rene sinistro, diffusamente "carnificato" per l'infiltrazione linfomatosa del seno (a). L'infiltrazione interessa estesamente lo spazio perirenale (b) e si accompagna a linfoadenopatia (\*) confluyente dello spazio periaortico (c). R = rene; Ao = aorta, Ra = rachide; \* = linfopatie.

contraddittori, verosimilmente a causa della diversità della popolazione selezionata, del disegno di studio, delle diverse performance delle apparecchiature utilizzate e, sicuramente, dell'esperienza dell'operatore. Nei primi studi, l'accuratezza dello *staging* ecografico era sicuramente inferiore rispetto a quella della TC spirale (26). In studi più recenti, si afferma che l'ecografia con Doppler è accurata almeno tanto quanto la TC nello *staging* del tumore renale (27, 28).

Nel *carcinoma cistico multiloculato*, l'ecografia B-Mode non è risolutiva, mentre il CD e la CEUS possono dimostrare la presenza di perfusione nei setti intracistici ponendo il sospetto clinico di carcinoma e la necessità di un'indagine di secondo livello o di una biopsia (17, 18). Il CD e la CEUS apportano informazioni utili sulla vascolarizzazione del nodulo tumorale. Il carcinoma a cellule chiare è ipervascolarizzato nel 90% dei casi (55). I vasi arteriosi tributari tendono a disporsi lungo i margini del tumore esaltando "l'effetto

massa" e in genere percorrono il nodulo neoplastico in modo disordinato e anarchico. La perdita dell'architettura vascolare "a raggiera" è un segno indiretto della natura maligna del circolo neofornato. In una minoranza di casi di carcinoma renale e in alcuni sottotipi di tumori primitivi o di metastasi, il pattern vascolare può variare dall'iper- all'ipo-perfusione, per cui la caratterizzazione CD del tumore può risultare controversa. In ogni caso, il *wash-out* del contrasto dal tumore risulta alterato rispetto al parenchima sano proprio per i caratteri irregolari della neovascolarizzazione tumorale (28, 29). Il *pattern* vascolare può risultare utile per la diagnosi del piccolo tumore e la diagnosi differenziale con l'angiomiolipoma (ipovascolarizzato) ma non è decisivo per dirimere la natura benigna (oncocitoma, adenoma, leiomioma) o maligna (carcinoma, metastasi) di una lesione con aspetti strutturali e perfusori *borderline*. Il CD e la CEUS sono utili anche per valutare la pervietà dei vasi venosi maggiori e



della vena cava inferiore e per definire la natura neoplastica o discrasica di una trombosi. In ogni caso, per valutare l'estensione loco-regionale della neoplasia e per dirimere la presenza di una trombosi neoplastica della vena renale e della vena cava inferiore e l'eventuale coinvolgimento metastatico dei linfonodi ilari e pericavali, bisogna eseguire una TC con contrasto o una RM (30-32).

Il **linfoma renale** è un tumore relativamente raro e si manifesta nel 3-8% dei pazienti con linfoma non Hodgkin. Le varianti istologiche del linfoma renale in ordine decrescente di frequenza sono quattro: 1) una massa nodulare multipla; 2) linfopatia retroperitoneale confluyente con infiltrazione diretta del rene; 3) massa renale o perirenale solitaria; 4) infiltrazione diffusa del rene (56, 57). La gran parte dei pazienti con interessamento perirenale ha anche una massa renale o del retroperitoneo associata a linfadenopatie pericavali e peri-ilari (Fig. 8). Raramente il linfoma può manifestarsi come malattia d'organo o come una massa circoscritta o diffusa dello spazio perirenale. Il linfoma nodulare solitario è ipoecogeno e senza rinforzo posteriore è può essere confuso con una cisti da cui può essere immediatamente differenziato con il campionamento CD che mostra una diffusa ipervascolarizzazione. Il linfoma renale solitario può simulare anche un carcinoma a cellule renali ipervascolarizzato. L'interessamento del grasso perirenale e del seno renale è infrequente. Il linfoma del seno renale ingloba le strutture ilari senza infiltrare i vasi causando una lieve idronefrosi (56, 57). Questi aspetti aiutano a differenziare il linfoma dal carcinoma pellico a cellule transizionali o dalle metastasi. Le metastasi possono a loro volta simulare un linfoma renale multifocale, mentre il carcinoma a cellule transizionali della pelvi e la pielonefrite cronica severa possono simulare un'infiltrazione linfomatosa diffusa. In quest'ultimo caso, l'assenza di segni clinici di un processo infettivo in atto supporta la diagnosi di linfoma. L'uretere può essere infiltrato o inglobato da una massa linfomatosa del retroperitoneo ma il suo interessamento primario è molto raro. Circa l'8% dei pazienti con linfoma può mostrare un interessamento vescicale all'autopsia. Morfologicamente, il coinvolgimento della vescica può evidenziarsi con una diffusa infiltrazione o con la presenza di una massa solitaria circoscritta o di noduli parietali multipli. Il carcinoma a cellule transizionali può simulare un linfoma vescicale. Circa il 6% dei pazienti con linfoma mostra un interessamento testicolare all'esame autoptico. Il linfoma è il più comune tumore del testicolo nel soggetto anziano. L'interessamento bilaterale si manifesta nel 38% dei casi. Morfologicamente il linfoma del testicolo può presentarsi come una massa focale o un'infiltrazione diffusa con o senza aumento del volume testicolare.

Varie forme di **sarcoma** possono interessare il rene (leiomiomasarcoma, emangiopericitoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, istiocitoma). La diagnosi in genere viene posta quando il tumore è molto esteso e infiltra gran parte del rene, la capsula e lo spazio peri/pararenale. L'aspetto ecografico dei sarcomi non è specifico, così come la vascolarizzazione, ove si escluda l'emangiopericitoma (un tumore di origine vascolare), che mostra un *pattern* di vascolarizzazione esuberante.

Le **lesioni metastatiche** del rene possono essere piccole e multiple e ben marginate. Originano dalla mammella, dal rene controlaterale e dal colon. La metastasi solitaria si presenta come un nodulo con caratteri strutturali non dissimili dal tumore renale primitivo. Quando la differenziazione fra carcinoma renale e metastasi è incerta, per l'impostazione del piano terapeutico si impone una biopsia (32).

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) Qual è il più comune tumore primitivo del rene?

- Carcinoma a cellule renali
- Linfoma
- Sarcoma
- Tumori metastatici
- Tumore di Wilms.

##### 5) Qual è l'aspetto morfologico del carcinoma renale in ecografia B-Mode?

- Massa solida iperecogena
- Massa solida isocogena
- Massa cistica
- Massa solida con struttura ipoecogena o, più raramente, iperecogena o isocogena che altera il contorno e la struttura del rene
- Massa complessa con una componente liquida-anecogena e fittoni iperecogeni.

##### 6) Quale fra questi processi patologici non mostra un aumentato rischio di carcinoma renale?

- Il rene policistico
- Nefropatia ostruttiva da litiasi
- Il rene terminale con malattia cistica acquisita
- La malattia di Von Hippel-Lindau
- Sclerosi tuberosa.

##### 7) Il linfoma renale non-Hodgkin non si manifesta come:

- Massa renale singola
- Massa renale multipla
- Massa perirenale infiltrante il rene e associata a linfonodi retroperitoneali confluenti
- Infiltrazione diffusa del rene
- Massa cistica plurilocolata complessa.

## TUMORI DELLA VESCICA E DELLE VIE URINARIE

La vescica e le vie urinarie superiori che originano dalla gemma ureterale sono costituite da tre diversi strati: la mucosa, rivestita da urotelio e sostenuta dal connettivo della lamina propria, la tonaca muscolare e la tonaca avventizia. Queste ultime originano dal mesenchima. Pertanto, da un punto di vista istologico, i tumori della vescica e delle vie urinarie possono originare dalla tonaca mucosa (tumori a cellule transizionali, squamose o ghiandolari) e dal tessuto muscolare e avventiziale (leiomioma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma) o avere una natura eterogenea (linfoma, melanoma, feocromocitoma). La Figura 9 e la Tabella II mostrano la stadiazione AJCC del carcinoma vescicale (58).

I principali tumori della vescica sono il carcinoma a cellule transizionali, il carcinoma a cellule squamose e l'adenocarcinoma. Il primo origina dalle cellule uroteliali che rivestono la mucosa e rappresenta singolarmente l'85% dei tumori della vescica (Fig. 10). Il secondo origina dalle stesse cellule ma mostra un accrescimento infiltrativo. Da un punto di vista epidemiologico interessa prevalentemente le popolazioni di aree geografiche dove la schistosomiasi è endemica (Egitto, Africa subsahariana, ecc.) e in queste regioni rappresenta il 2-15% dei carcinomi vescicali. L'adenocarcinoma origina dalle cellule ghiandolari della mucosa ed è la variante istologica più rara (2% dei casi). Il carcinoma vescicale a cellule transizionali è spesso multicentrico e nel 3% dei casi interessa anche le alte vie urinarie. Al momento della diagnosi circa il 50% dei tumori ha una base di impianto nella mucosa e non supera la lamina propria (Fig. 11). Nelle forme esofitiche più sviluppate, il carcinoma può mostrare piccole e multiple calcificazioni puntiformi che raramente (3% dei casi), per la loro estensione e per il cono d'ombra, simulano un calcolo vescicale (urotelio-calcifico). I fattori di rischio del carcinoma della ve-

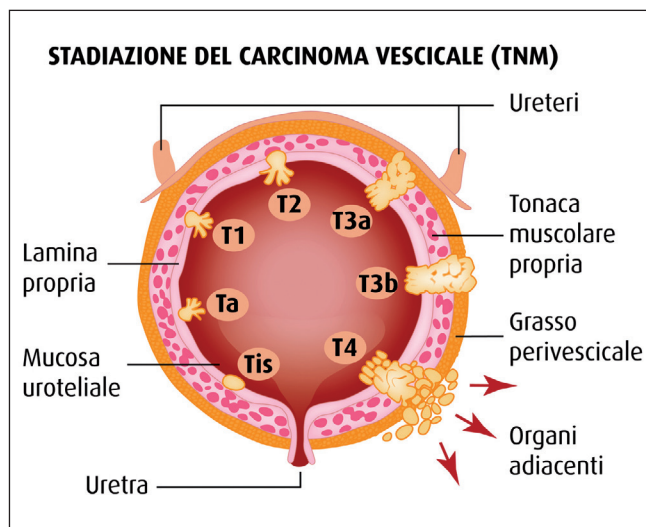


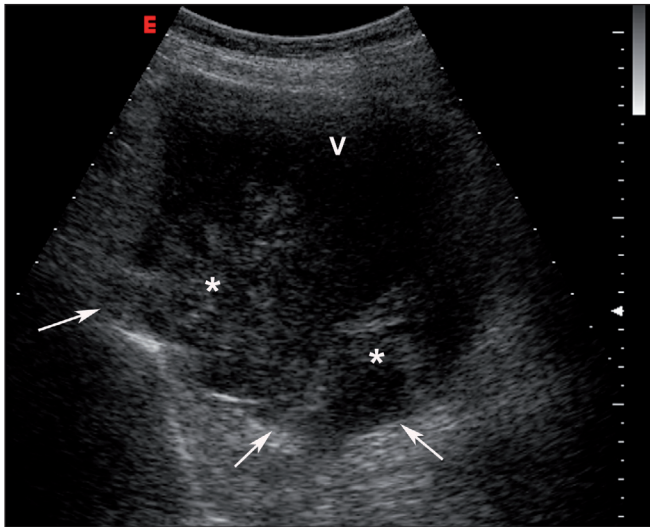
Fig. 9 - Classificazione TNM del carcinoma vescicale.

sica sono numerosi e il tumore è spesso considerato una malattia professionale. Il fumo singolarmente è il fattore di rischio più importante. Altrettanto importanti sono l'esposizione a prodotti petrolchimici o a coloranti a base di anilina, nitrosamine e benzidina, il sesso maschile, l'età (>67 aa), la razza caucasica, la familiarità e la storia personale, la cistite cronica da *schistosoma haematobium*, il catetere a dimora, i calcoli, i diverticoli vescicali, la chemioterapia (ciclofosfamide) o la terapia radiante e la dieta a ricco contenuto di grassi. Da un punto di vista istologico, il carcinoma a cellule transizionali può mostrare un accrescimento di tipo papillare o infiltrativo.

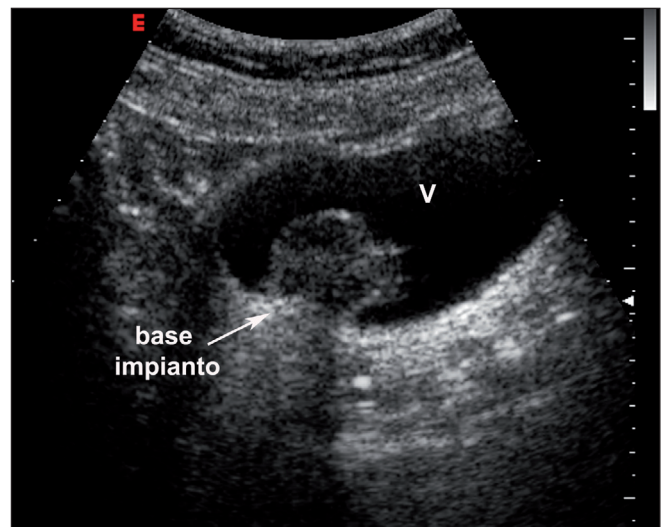
L'urotelioma della pelvi è bilaterale nell'1-5% dei casi, si associa a tumore vescicale nel 30-40% dei casi e si sviluppa in modo asincrono nelle vie urinarie controlaterali nell'11-13% dei casi. È stato associato all'abuso di analgesici e di ciclofosfamide, all'uso di

TABELLA II - CLASSIFICAZIONE TNM - AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)

Tx	Tumore primitivo non accertabile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumor" o tumore piatto
Ta	Carcinoma papillare non invasivo
T1	Invasione del connettivo sottoepiteliale
T2	Invasione della tonaca muscolare
T3	Invasione del tessuto perivescicale
pT3a	A livello microscopico
pT3b	A livello macroscopico (massa extravescicale)
T4	Invasione di prostata, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale



**Fig. 10 - Carcinoma vescicale avanzato.** Tumore vegetante a larga base di impianto che occupa quasi completamente il lume vescicale. L'ecogenicità della vegetazione è medio-bassa. Non è possibile definire il grado di infiltrazione parietale e lo stadio TNM. V = urina nel lume pervio; (\*) = base di impianto della vegetazione.



**Fig. 11 - Papilloma vescicale.** L'ecografia non è in grado di valutare l'infiltrazione parietale del tumore. V = vescica distesa.

MdC iodato e a necrosi papillare. Talora, coesiste con un carcinoma a cellule renali (tumore di collisione) e ha l'aspetto di una massa rossastra soffice, con superficie granulare. Spesso interessa l'intera pelvi ove forma una massa arborescente che si estende in basso verso l'uretere (Fig. 12). In rari casi si accresce in un calice (aspetto urografico a calice amputato) o in una cisti caliceale. Nel 5% dei casi origina dalla porzione extrarenale della pelvi o dalla giunzione uretero-pielica (Fig. 13). Al pari del carcinoma della vescica, è poco vascolarizzato e spesso è difficile da individuare con l'ecografia anche quando causa idro-ureteronefrosi. Può avere un'evoluzione lenta e subdola e causare un'uropatia ostruttiva manifestandosi clinicamente con una CKD, con il peggioramento acuto della funzione renale o con la comparsa occasionale di ematuria con o senza colica. Il tumore è iperecogeno rispetto al parenchima renale ma meno rispetto al complesso del seno e raramente può simulare un calcolo pielico. In fase avanzata (stadio III e IV TNM) può invadere il rene, mostrare aree di ecogenicità mista senza alterare i contorni renali e raggiungere la capsula. Può anche colonizzare la vena renale e la vena cava e infiltrare i linfonodi periaortici e pericavali.

L'ematuria franca "a ciel sereno" o, più raramente, la colica reno-ureterale con ematuria ed espulsione di coaguli sono i sintomi di esordio più frequenti dei tumori della vescica e delle vie urinarie. Di fronte a questi sintomi, l'ecografia convenzionale integrata con THI e CD è l'indagine di prima scelta per escludere un calcolo e documentare una vegetazione nelle vie urinarie e la presenza di un'idro-ureteronefrosi o di

vegetazioni aggettanti nel lume vescicale. L'esame ecografico va eseguito necessariamente a vescica piena, dopo un'adeguata preparazione per migliorare la visualizzazione del terzo superiore e del tratto premurale dell'uretere. L'attenta valutazione delle vie urinarie superiori, dei calici, della pelvi, degli sbocchi ureterali in vescica, della regione trigonale e del basofondo vescicale sono indispensabili per cogliere la presenza di idro-ureteronefrosi, documentare la natura dell'ostacolo e rilevare la presenza di vegetazioni solide, iperecogene e ipovascolarizzate. L'indagine di laboratorio più importante da un punto di vista clinico è la citologia urinaria, ossia la ricerca di cellule uroteliali atipiche nel sedimento urinario arricchito. La determinazione di *marker* tumorali (come le proteine BTA o NMP22 nelle urine) o il *FISH-test* urinario, una tecnica di ibridazione *in situ* a fluorescenza per evidenziare anomalie cromosomiche, sono poco diffusi. La presenza di cellule atipiche nel sedimento indica la necessità di eseguire una cisto-ureteroscopia con lo scopo di valutare l'aspetto morfologico, il numero, la sede e la grandezza della/e vegetazione/i e della base di impianto. Il ruolo della radiologia convenzionale, dell'urografia ev e della TC multifase è molto importante ai fini della caratterizzazione della lesione e della stadiazione del tumore. L'urografia è l'indagine più comune nei pazienti con ematuria, sebbene non sia affidabile nella diagnosi precoce dei piccoli tumori uroteliali. La pielografia ascendente è, invece, utile quando le vie escrettrici non possono essere ben visualizzate con l'urografia per una malattia renale o per un'allergia al MdC e ha il grande vantaggio di



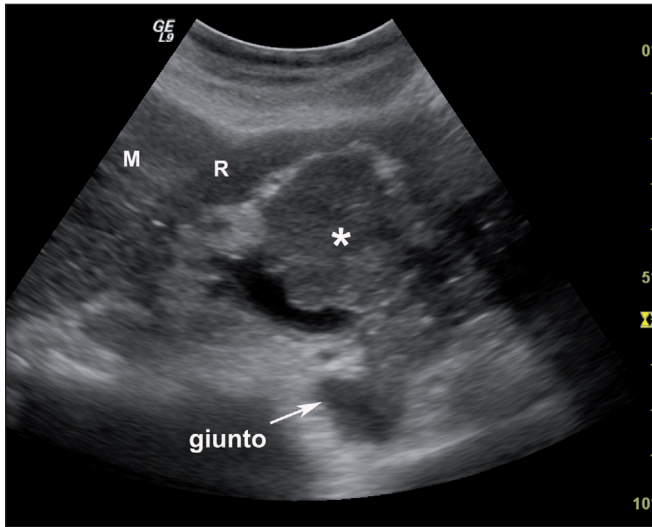


Fig. 12 - Urotelioma pelvico. Il nodulo tumorale vegeta nella pelvi renale e si estende verso la giunzione ureterale. M = milza; R = rene sinistro; (\*) = urotelioma.

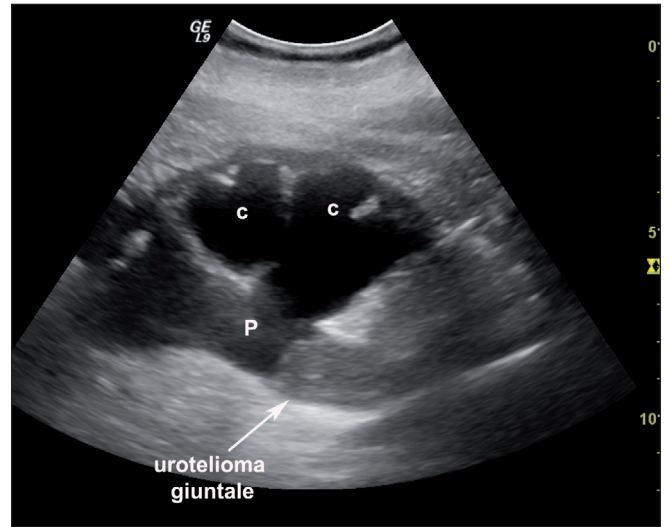


Fig. 13 - Urotelioma giuntale. P = pelvi renale; c = calici renali.

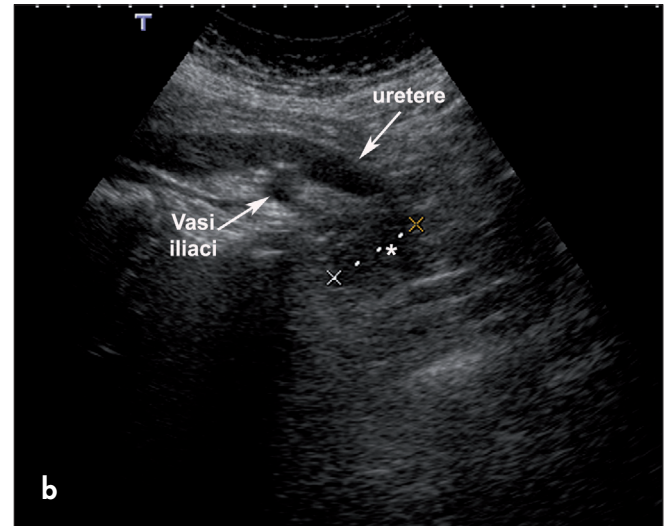
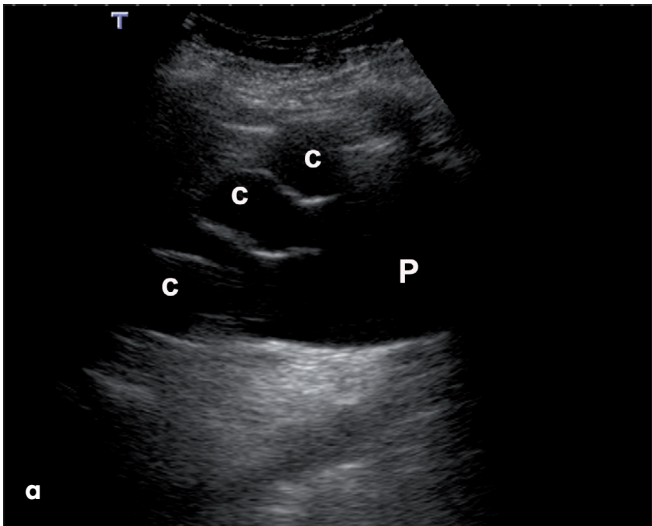


Fig. 14a e 14b - Urotelioma del terzo inferiore dell'uretere. Idro-ureteronefrosi su rene terminale (a). La massa tumorale si sviluppa nel retroperitoneo pelvico dopo la cross iliaca (b). c = calici; P = pelvi; (\*) = urotelioma.

potersi combinare con diverse tecniche di biopsia endoscopica. La TC multifase è sicuramente l'indagine di riferimento poiché consente a un tempo lo studio della lesione e lo *staging* accurato della neoplasia. La RM con le nuove tecniche offre vantaggi comparabili alla TC multifase ed è indicata in caso di allergia al MdC iodato e nei casi in cui sia necessaria una valutazione multiplanare del sistema vascolare ed escretore.

L'ecografia non è la tecnica di riferimento, poiché è meno sensibile dell'uro-TC nella diagnosi morfologica e nello *staging* del tumore, ma è l'indagine di primo livello davanti a un'ematuria franca o microscopica o a un dolore sordo o acuto al fianco, simile alla colica reno-ureterale da litiasi. Permette infatti di studiare la

parete della vescica repleta, di escludere la presenza di idro-ureteronefrosi e di indirizzare la diagnosi verso indagini più specifiche. L'ecografia può avere delle difficoltà nel differenziare una vegetazione tumorale da altre cause di *minus* delle vie escrettrici (59, 60). Il carcinoma a cellule transizionali è un tumore ipovascolarizzato, anche se talora mostra al CD un asse fibrovascolare ben evidente. La CEUS si è dimostrata molto utile per differenziare i carcinomi vescicali a basso e ad alto grado di malignità con una sensibilità e una specificità rispettivamente del 90.9% e dell'87.5% (61). Il papilloma vescicale al momento della diagnosi nel 55-60% dei pazienti è un tumore superficiale di basso grado che non infiltra la lamina propria e il detru-

sore. Il papilloma vescicale deve essere differenziato dal calcolo vescicale, dall'ureterocele, dall'aggetto endovesicale da terzo lobo e dalle pseudovegetazioni parietali di una vescica colonnare da sforzo (ipertrofia del detrusore). La base di impianto e il volume dell'aggetto sono criteri aspecifici sul grado di malignità. I papillomi della regione peritrigonale possono infiltrare gli sbocchi ureterali e causare idronefrosi. In questo stadio lo *staging* può essere definito solo con la resezione transuretrale del papilloma e l'analisi istologica della lamina propria e del tessuto muscolare. Se il papilloma non supera la lamina propria e non infiltra il detrusore, la malattia viene trattata in modo conservativo con la resezione transuretrale e un controllo cistoscopico periodico. L'ecografia integra i controlli endoscopici, anche se naturalmente ha una sensibilità e una specificità nettamente inferiori. La restante percentuale di pazienti al momento della diagnosi ha un urotelioma ad alto grado di malignità, che, nel 50% dei casi, ha invaso il detrusore e deve essere trattato con una cistectomia radicale. L'ecografia è particolarmente utile nel follow-up postcistectomia. Negli interventi di ricostruzione vescicale, la complicanza più frequente è la steno-ostruzione ureterale causata dall'ischemia del tratto terminale dell'uretere. Questa determina idro-ureteronefrosi secondaria, sepsi ricidivanti, reflusso e formazione di calcoli con perdita progressiva di massa e funzione renali.

In conclusione, l'ecografia è un esame relativamente accurato nella diagnosi precoce di urotelioma, mentre è molto sensibile nella diagnosi di uropatia ostruttiva secondaria. Non esistono segni ecografici specifici per il tumore transizionale, per cui molte condizioni che causano un difetto di riempimento (*minus*) delle vie urinarie o della vescica (p. es., coaguli, cistite papillomatosa, aggregati proteinacei, depositi di fosfato, ammasso di ife) possono simulare in modo aspecifico un papilloma vescicale. L'ecografia non è accurata nella stadiazione dei tumori Ta e T1 e nella dimostrazione dei linfonodi pelvici e spesso non è in grado di caratterizzare le lesioni pielo-ureterali anche in presenza di idro-ureteronefrosi. Essa mostra anche notevoli limiti nella diagnosi dell'urotelioma calcifico intensamente iperecogeno ad alto grado di malignità. Questo può simulare un calcolo vescicale o delle vie urinarie. La diagnosi differenziale del papilloma calcifico prevede che il paziente cambi il decubito in corso di esame: in queste condizioni, se la vegetazione rimane fissa alla parete, è un tumore, viceversa, se cambia di posizione in relazione al cambiamento di decubito, è un calcolo vescicale.

## TEST DI VERIFICA

**8) Nel corso di un esame di routine a vescica piena, l'ecografia rivela in un paziente di età >60 anni un aggetto sulla parete laterale dx della vescica che non mostra variazioni di posizione anche cambiando decubito. Qual è l'ipotesi diagnostica più probabile?**

- Aggetto da terzo lobo prostatico
- Tumore vescicale
- Ematoma vescicale
- Schistosomiasi
- Calcolo vescicale.

**9) Qual è il tumore vescicale più frequente in senso assoluto?**

- Tumore a cellule transizionali
- Carcinoma a cellule squamose
- Adenocarcinoma
- Leiomiomasarcoma
- Melanoma.

**10) Qual è l'aspetto ecografico più comune del carcinoma a cellule transizionali al momento della diagnosi ecografica?**

- Massa ipoecogena solida con larga base di impianto e atteggimento infiltrativo
- Massa ipoecogena a ridosso di un residuo dell'uraco o di un diverticolo dell'uraco
- Noduli parietali multipli ipoecogeni
- Massa polipoide, sessile, ipoecogena, con scarsa perfusione
- Ispessimento settoriale della parete vescicale.

## RIASSUNTO

*Nella pratica clinica, l'ecografia convenzionale è l'indagine di prima scelta nella valutazione delle masse renali sospette. Il color-power Doppler migliora l'affidabilità della diagnosi B-Mode analizzando e caratterizzando il pattern vascolare della massa tumorale. I vantaggi dell'ecografia sono molteplici. L'ecografia è facilmente disponibile, è un esame a basso costo, consente di evitare la somministrazione di contrasto iodato e radiazioni ionizzanti, ha un'elevata sensibilità nella diagnosi differenziale fra lesioni cistiche e solide ed è in grado di monitorare nel tempo le caratteristiche strutturali e la crescita delle lesioni espansive. L'affidabilità dell'ecografia convenzionale nella diagnosi dei piccoli tumori ( $\varnothing < 3$  cm) è invece limitata e varia dal 67% al 79%. Infatti, le neoplasie renali possono mostrare un'ecogenicità simile al parenchima renale normale e porre notevoli problemi di diagnosi, a meno che non coesistano irregolarità del contorno renale o un'espansione abnorme della lesione verso il complesso iperecogeno centrale. Il carcinoma a*

cellule renali può anche essere ipo- o iperecogeno ed essere indistinguibile dall'adenoma renale/oncocitoma o dall'angiomiolipoma descritto come una massa solida iperecogena. In altre parole, i segni morfologici delle lesioni benigne e maligne si possono sovrapporre riducendo la sensibilità della diagnosi. La caratterizzazione delle cisti richiede un attento esame dei parametri di malignità, ossia spessore delle pareti, spessore/numero dei setti interni e presenza di calcificazioni e noduli solidi parietali. In ogni caso, se una lesione renale solida non mostra i parametri di una cisti semplice (lesione rotondeggiante, anecogena, con margini regolari, parete sottile e regolare, assenza di detriti o seppimenti interni, rinforzo acustico posteriore), deve essere considerata un tumore sino a prova contraria. Questo impone una valutazione con TC o RM, indispensabile sia per la caratterizzazione sia per la stadiazione del tumore. Il color-power Doppler migliora la caratterizzazione del tumore renale ma non è in grado di definire il pattern del microcircolo e la natura di una piccola lesione solida. L'ecocontrastografia (CEUS) migliora invece significativamente la sensibilità nella diagnosi dei piccoli tumori. Rispetto alla TC, la CEUS si è dimostrata inoltre molto sensibile nella caratterizzazione (analisi del numero, dello spessore e della vascolarizzazione dei setti e valutazione di ispessimenti

e modularità parietali con perfusione vascolare) e nella classificazione delle cisti complesse e nella pianificazione dell'intervento terapeutico.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione

#### FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Nessuna.

La versione multimediale della rassegna è liberamente consultabile sul sito [www.econefro.org](http://www.econefro.org)

## BIBLIOGRAFIA

- Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening – based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 1033-9.
- Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010; 28: 253-61.
- Sacco E, Pinto F, Totaro A, et al. Imaging of renal cell carcinoma: state of the art and recent advances. *Urol Int* 2011; 86: 125-39.
- Shapiro RS, Wagreich J, Parsons RB, Stancato-Pasik A, Yeh HC, Lao R. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1203-6.
- Helenon O, Correas JM, Balleyguier C, et al. Ultrasound of renal tumors. *Eur Radiol* 2001; 11: 1890-901.
- Yamashita Y, Ueno S, Makita O, et al. Hyperechoic renal tumors: anechoic rim and intratumoral cysts in US differentiation of renal cell carcinoma from angiomyolipoma. *Radiology* 1993; 188: 179-82.
- Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, Mc-Clennan BL. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 1996; 198: 789-93.
- Yamashita Y, Takahashi M, Watanabe O, et al. Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation. *Radiology* 1992; 184: 493-8.
- Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or = 3 cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198: 785-8.
- Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, et al. Small solid renal lesions: usefulness of power Doppler US. *Radiology* 1998; 209: 543-50.
- Bolton DM, Wong P, Lawrentschuk N. Renal cell carcinoma: imaging and therapy. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 337-40.
- Kim AY, Kim SH, Kim YJ, Lee IH. Contrast enhanced power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: preliminary. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 581-8.
- Kim JH, Eun HW, Lee HK, et al. Renal perfusion abnormality: coded harmonic angio-US with contrast agent. *Acta Radiol* 2003; 44: 166-71.
- Park BK, Kim SH, Choi HJ. Characterization of renal cell carcinoma using agent detection imaging: comparison with gray-scale US. *Korean J Radiol* 2005; 6: 173-8.
- Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, et al. Doppler power with contrast media in the characterization of renal masses. *Radiol Med* 2000; 100: 168-74.
- Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of actions, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001; 11: 1316-28.
- Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1995-2008.
- Quaia E, Siracusano S, Bertolotto M, Monduzzi M, Mucelli RP. Characterization of renal tumours with pulse inversion harmonic imaging by intermittent high mechanical index technique: initial results. *Eur Radiol* 2003; 13: 1402-12.
- Lassau N, Koscielny S, Opolon P, et al. Evaluation of contrast-enhanced color doppler ultrasound for the quantification of angiogenesis in vivo. *Invest Radiol* 2001; 36: 50-5.
- Lassau N, Chebil M, Chami L, Bidault S, Girard E, Roche A. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment. *Target Oncol* 2010; 5: 53-8.
- Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, et al. Usefulness of power Doppler and contrast-enhanced sonography in the differentiation of hyperechoic renal masses. *Abdom Imaging* 2001; 26: 654-60.
- Mazziotti S, Zimbaro F, Pandolfo A, Racchiusa S, Settineri N, Ascenti G. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography



- in the diagnosis of renal pseudotumors. *Abdom Imaging* 2010; 35: 241-5.
23. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology* 2007; 243: 158-65.
  24. Ascenti G, Gaeta M, Magno C, et al. Contrast-enhanced second-harmonic sonography in the detection of pseudocapsule in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1525-30.
  25. Clevert DA, Minaifar N, Weckbach S, et al. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 171-8.
  26. London NJ, Messios N, Kinder RB, et al. A prospective study of the value of conventional CT, dynamic CT, ultrasonography and arteriography for staging renal carcinoma. *Br J Urol* 1989; 64: 209-17.
  27. Jiang J, Chen Y, Zhou Y, Zhang H. Clear cell renal cell carcinoma: contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size. *Eur J Radiol* 2010; 73: 162-7.
  28. Bos SD, Mensink HJA. Can duplex Doppler ultrasound replace computed tomography in staging patients with renal cell carcinoma? *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 87-91.
  29. Spahn M, Portillo FJ, Michel MS, et al. Color duplex sonography vs. computed tomography: accuracy in the preoperative evaluation of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2001; 40: 337-42.
  30. Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, See WA, Schweiger GD. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 267-71.
  31. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, et al. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 2004; 72: 129-34.
  32. Trombetta C, Liguori G, Bucci S, Benvenuto S, Garaffa G, Belgrano E. Evaluation of tumor thrombi in the inferior vena cava with intraoperative ultrasound. *World J Urol* 2007; 25: 381-4.
  33. Walther MM, Choyke PL, Hayes W, Shawker TH, Alexander RB, Linehan WM. Evaluation of color Doppler intraoperative ultrasound in parenchymal sparing renal surgery. *J Urol* 1994; 152: 1984-7.
  34. Sigman DB, Hasnain JU, Del Pizzo JJ, Sklar GN. Real time transesophageal echocardiography for intraoperative surveillance of patients with renal cell carcinoma and vena caval extension undergoing radical nephrectomy. *J Urol* 1999; 161: 36-8.
  35. Tomita Y, Kurumada S, Takahashi K, Ohzeki H. Intraoperative transesophageal sonographic monitoring of tumor thrombus in the inferior vena cava during radical nephrectomy and thrombectomy for renal cell carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003; 31: 274-7.
  36. Oikawa T, Shimazui T, Johraku A, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography for inferior vena caval tumor thrombus in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2004; 11: 189-92.
  37. Johnson PT, Nazarian LN, Feld RL, et al. Sonographically guided renal mass biopsy: indications and efficacy. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 749-53.
  38. Reichelt O, Gajda M, Chyhray A, et al. Ultrasound-guided biopsy of homogenous solid renal masses. *Eur Urol* 2007; 52: 1421-6.
  39. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, Hoff DL, Nghiem HV. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 373-8.
  40. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS Jr, Wood DP Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 563-70.
  41. Salagierski M, Salagierski MS, Salagierska-Barwińska A. Radiofrequency ablation in kidney tumour management: a method of real-time monitoring. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 84-90.
  42. Lyrdal D, Andersson M, Hellström M, Sternal J, Lundstam S. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of small renal tumors: clinical results and radiological evolution during follow-up. *Acta Radiol* 2010; 51: 808-18.
  43. Hoeffel C, Pousset M, Timsit MO, et al. Radiofrequency ablation of renal tumours: diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour. *Eur Radiol* 2010; 20: 1812-21.
  44. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int* 2010; 106: 1004-9.
  45. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5601-8.
  46. van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Boven E. Targeted therapies in renal cell cancer: recent developments in imaging. *Target Oncol* 2010; 5: 95-112.
  47. Kabakci N, Igci E, Secil M, et al. Echo contrast-enhanced power Doppler ultrasonography for assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 747-53.
  48. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2472-9.
  49. Lassau N, Koscielny S, Albiges L, et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1216-25.
  50. Phé V, Yates DR, Renard-Penna R, Cussenot O, Rouprêt M. Is there a contemporary role for percutaneous needle biopsy in the era of small renal masses? *BJU Int* 2012; 109 (6): 867-72.
  51. Xu ZF, Xu HX, Xie XY, Liu GJ, Zheng YL, Lu MD. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma: differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2010; 83: 411-8.
  52. Goiney RC, Goldenberg L, Cooperberg PL, et al. Renal oncocytoma: sonographic analysis of 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 1001-4.
  53. Silver IM, Boag AH, Soboleski DA. Best cases from the AFIP: Multilocular cystic renal tumor: cystic nephroma. *Radiographics* 2008; 28: 1221-5.
  54. UICC (International Union Against Cancer). TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 6th ed. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: Wiley-Liss 2002.
  55. Kitamura H, Fujimoto H, Tobisu K, et al. Dynamic computed tomography and color Doppler ultrasound of renal parenchymal neoplasms: correlations with histopathological findings. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 78-81.
  56. Urban BA, Fishman EK. Renal lymphoma: CT patterns with emphasis on helical CT. *Radiographics* 2000; 20: 197-212.
  57. Heckmann M, Heinrich M, Humke U, Bautz W, Uder M. [Differential diagnosis of focal lesions of the kidney in CT and MRT]. *Rontgenpraxis* 2008; 56: 219-40.
  58. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah J, Winchester DP (Eds.). *AJCC Atlante per la stadiazione dei tumori maligni*. pp. 329-36, e italiana dall'edizione originale in inglese pubblicata da Springer New York 2006 2007, XII.
  59. O'Connor OJ Fitzgerald E, Maher MM. Imaging of Hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W263-7.
  60. O'Regan KN, O'Connor OJ, McLoughlin P, Maher MM. The role of imaging in the investigation of painless hematuria in adults. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30: 258-70.
  61. Drudi FM, Cantisani V, Liberatore M, et al. Role of low-mechanical index CEUS in the differentiation between low and high grade bladder carcinoma: a pilot study. *Ultraschall Med* 2010; 31: 589-95.