



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Tumore del Rene

Edizione 2020



In tabella sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** rene.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Urologia	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Urologi Oncologi	UOC Urologia	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Urologi Oncologi	UOC Urologia	
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica	
	Radioterapisti	UOC Radioterapia	
	Psiconcologi	Day Hospital	
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ricovero Ordinario
		Personale infermieristico	
		Farmacisti	Farmacia
		Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
		Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

Fattori di rischio¹

I carcinomi del parenchima renale rappresentano oltre l'85% dei tumori maligni del rene. Tra i principali fattori di rischio sono stati individuati: il fumo di sigaretta, cui è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi, l'ipertensione arteriosa, il sovrappeso e l'obesità, specialmente nelle donne. L'esposizione occupazionale all'arsenico e ad altri cancerogeni chimici, rappresenta un ulteriore fattore di rischio. A fronte della larghissima quota di casi sporadici, circa il 4% dei carcinomi renali presenta trasmissione familiare con modalità autosomica dominante ed insorgenza giovanile. Sono note inoltre sindromi genetiche ad alto rischio di carcinoma renale: nella sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) da metà a circa 2/3 dei pazienti presentano insorgenza di cisti e carcinomi renali bilaterali; esistono inoltre una variante di carcinoma renale ereditario senza altre manifestazioni della VHL ed una variante di carcinoma renale bilaterale di tipo papillare con anomalie citogenetiche e mutazioni nel proto-oncogene MET. Il progressivo miglioramento della diagnostica per immagini negli ultimi decenni ha determinato l'aumento delle diagnosi precoci di lesioni asintomatiche, con ricaduta sui più importanti indicatori epidemiologici ed i loro andamenti nel tempo.

Incidenza

Il numero di nuovi casi annui di tumori del parenchima renale in Italia è 23,1 per 100.000 nei maschi e 10,1 per 100.000 nelle donne² con un numero di tumori atteso nel 2019 di 12.600 casi (8.100 uomini e 4.500 donne). La Campania presenta un tasso di incidenza di 15,9 per 100.000 negli uomini e 7,6 per 100.000 nelle donne³, con un numero di 690 nuovi casi attesi nel 2019 (443 uomini e 247 donne).

Nel periodo 2003/2014 l'andamento temporale⁴ dei tumori del parenchima renale, sia in Italia che in Campania, non ha mostrato alcuna variazione dei tassi di incidenza.

Mortalità

¹ I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM - AIRTUM

² Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

³ Dati Registro Tumori Regione Campania - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

⁴ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019



Il tasso annuo di mortalità in Italia per tumori del rene è di 10,6 per 100.000 nei maschi e di 4 per 100.000 nelle donne² ed un numero di decessi rilevato nel 2015 di 3.468⁵ (2.241 maschi e 1.227 donne); in Campania il tasso annuo di mortalità è di 6,6 per 100.000 nei maschi e di 2,4 per 100.000 nelle donne³ con un numero di decessi rilevato nel 2015 di 709⁵ (341 maschi e 368 donne).

Come per l'incidenza anche per la mortalità non è stata osservata in Italia una variazione dei tassi nel periodo di osservazione 2003-2014⁴; in Campania, anche se con valori non statisticamente significativi, è stata rilevata una riduzione annua di mortalità, nei maschi di 0,8% e nelle donne di 0,3%.

Sopravvivenza

La sopravvivenza in Italia dei tumori del rene⁶ a 5 anni dalla diagnosi è pari al 70% negli uomini ed al 72% nelle donne; in Campania si osserva una sopravvivenza simile a quella rilevata a livello nazionale, con il 69% di sopravvivenza a 5 anni nei maschi ed il 72% nelle donne.

Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2016/2018 sono stati trattati chirurgicamente per tumore del rene 2.495 pazienti⁷ residenti in Campania; di questi 1.810 (72,5% della casistica) sono stati trattati in 55 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 685 (27,5 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 133 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 12 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori del rene. (vedi mappa regionale)

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo del paziente con sospetta neoplasia renale
- Percorso terapeutico della neoplasia renale localizzata
- Percorso terapeutico della neoplasia renale avanzata

⁵ Dati ISTAT 2015

⁶ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

⁷ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019

- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO DEL PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA RENALE

Il tumore del rene è , in Italia, il settimo per frequenza e costituisce il 2-3% di tutte le neoplasie dell'uomo con maggiore incidenza nel sesso maschile. Oltre il 90% dei tumori renali si sviluppano dal parenchima (adenocarcinoma), di questi l'istotipo più comune è il carcinoma renale a cellule chiare (70-80% dei casi), seguito dal carcinoma renale papillare (10-15%), carcinoma cromofobo (5%), dei dotti collettori. Meno del 10% insorge dalla pelvi renale o dall'uretere (carcinomi a cellule di transizione o uroteliali). La presenza di una componente sarcomatoide (che andrebbe sempre indicata all'esame istologico, insieme alla eventuale componente rabdoide) è indicativa di una malattia più aggressiva.

Anamnesi familiare

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati da: fumo di tabacco, obesità, ipertensione arteriosa, la malattia cistica renale e l'esposizione occupazionale a cancerogeni chimici. Esistono forme definite familiari che indicano per i parenti di primo grado di pazienti con tumore del rene un rischio raddoppiato di sviluppare la stessa neoplasia. Una piccola quota di tumori si manifesta anche in alcune sindromi genetiche: in particolare nei pazienti con sindrome di Von Hippel Lindau, nei quali è frequente l'insorgenza di tumore a cellule chiare e il carcinoma renale ereditario papillare, molto frequente nella leiomiomatosi ereditaria e nella sindrome di Birt-Hogg-Dubé.

Anamnesi personale

La maggior parte dei tumori renali rimane asintomatica fino agli stadi tardivi di malattia. Più del 50% dei tumori renali sono scoperti incidentalmente in corso di imaging non-invasivo eseguite per sintomi aspecifici o per altre malattie addominali. La triade classica: dolore al fianco, macroematuria e massa addominale palpabile , è rara e correlata con malattia avanzata ad istologia aggressiva. Nel caso in cui si presentino i segni clinici sopra citati, il paziente deve rivolgersi all'urologo oncologo. Sindromi paraneoplastiche sono presenti in circa il 30% dei tumori renali



sintomatici. Alcuni dei pazienti sintomatici hanno sintomi correlati alle metastasi, come dolore osseo o tosse persistente.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha un ruolo limitato nella diagnosi di tumore renale. Tuttavia vi sono alcuni reperti che devono attivare una tempestiva valutazione radiologica, tra cui: la presenza di una massa addominale palpabile, una linfadenomegalia laterocervicale palpabile, l'insorgenza di edema mono o bilaterale degli arti inferiori.

Laboratorio

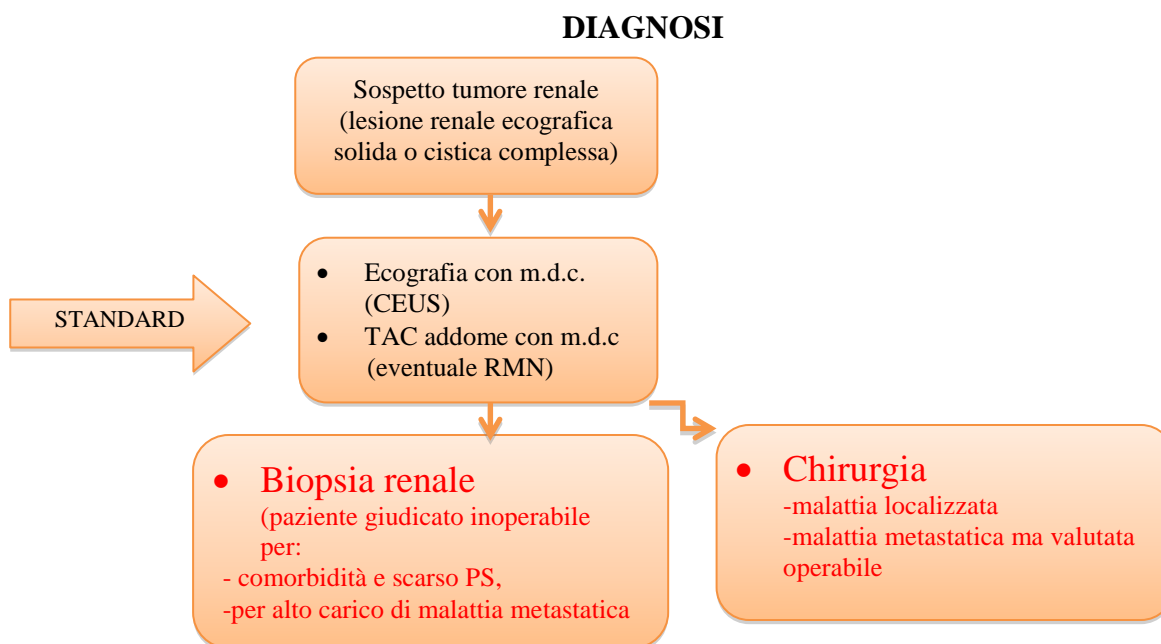
I dati di laboratorio utili sono: la creatinina serica, il filtrato glomerulare stimato, l'emocromo, la VES, la funzione epatica, la fosfatasi alcalina, la latticodeidrogenasi, il calcio serico, i parametri di coagulazione e l'esame delle urine. In caso di masse renali centrali o che invadano il sistema collettore, citologia urinaria e valutazione endoscopica sono indicate per escludere una neoplasia uroteliale. La valutazione della funzione renale mediante scintigrafia renale è utile in caso di funzione renale compromessa in base ai valori di creatinina e GFR stimato, in caso di rene solitario, di tumori renali multipli bilaterali e in pazienti con grave comorbidità in cui sia prevedibile un futuro deterioramento della funzione renale.

Diagnostica per immagini

Ecografia renale

L'esame strumentale attraverso il quale viene più frequentemente diagnosticata una neoplasia renale in assenza di segni/sintomi specifici, è l'ecografia. In presenza di una formazione renale di tipo cistico con setti interni o di una formazione nodulare ipoecogena, l'ecografia di base deve essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico (CEUS) che consente di differenziare le formazioni vascolarizzate, suggestive di una neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate come le cisti semplici o quelle a contenuto ecogeno di tipo proteinaceo o ematico. Le lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico possono essere anche caratterizzate mediante il ricorso alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN). L'esecuzione di una biopsia renale eco-guidata o TC-guidata è oggi considerata una procedura diagnostica di *routine* nella caratterizzazione delle masse renali di dubbia natura o non suscettibili

di approccio chirurgico; il timore di un aumentato rischio di complicazioni emorragiche o di colonizzazione neoplastica lungo il tratto biotico appartengono oramai al passato (*vedi flow chart*).



Stadiazione pre-operatoria

La conferma della diagnosi di tumore del rene comporta il successivo step che lo specialista (oncologo/urologo) deve effettuare (Tabella 1). La PET/TC (tomografia ad emissione di positroni) non è attualmente raccomandata nella diagnosi in quanto la scarsa avidità del carcinoma renale a cellule chiare per il glucosio, attribuisce alla metodica un rischio elevato di falsi negativi e ad oggi, il suo utilizzo nel carcinoma renale non è giustificato.

Tabella 1. Esami per la stadiazione

Test	Raccomandazioni
TC torace con e senza m.d.c.	
Scintigrafia ossea o RNM colonna	In pazienti sintomatici*
TC/RMN cerebrale	In pazienti sintomatici *

* in caso di sintomatologia ossea e/o cerebrale

Per la stadiazione del carcinoma renale si fa generalmente riferimento al sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer, VII versione, 2010 e successive integrazioni (Tabella

2-3), specificando se si tratta di una stadiazione clinica basata sull'imaging (cTNM) oppure patologica dopo intervento (pTNM).

Tabella 2. Classificazione TNM del carcinoma renale (settima edizione- revisione 2010)

T primario (T)	
Tx	Il tumore primitivo non può essere determinato
T0	Assenza di tumore primitivo
T1	Tumore con dimensione maggiore uguale o inferiore a 7 cm, limitato al rene
T1a	Tumore con dimensione maggiore uguale o inferiore a 4 cm, limitato al rene
T1b	Tumore con dimensione maggiore superiore a 4 cm, ma non superiore a 7 cm, limitato al rene
T2	Tumore con dimensione maggiore superiore a 7 cm, limitato al rene
T2a	Tumore con dimensione maggiore superiore a 7 cm, ma inferiore o uguale a 10 cm, limitato al rene
T2b	Tumore con dimensione maggiore superiore a 10 cm, limitato al rene
T3	Tumore che invade i vasi maggiori/il tessuto adiposo perinefrico, ma non attraversa la ghiandola surrenalica omolaterale e la fascia di Gerota
T3a	Tumore che invade la vena renale oppure i suoi vasi segmentari (con fibre muscolari) oppure che invade il tessuto adiposo perirenale o del seno renale ma che non supera la fascia di Gerota
T3b	Tumore che invade la vena cava al di sotto del diaframma
T3c	Tumore che invade la vena cava al di sopra del diaframma o che infiltra la parete della vena cava inferiore
T4	Tumore che supera la fascia di Gerota includendo l'estensione alla ghiandola surrenalica omolaterale
N - Linfonodi regionali	
Nx	Non valutabili i linfonodi regionali
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ad uno linfonodo regionale
N2	Metastasi a più di un linfonodo regionale
Definizione di metastasi a distanza (M)	
MX	Non valutabili le metastasi a distanza
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

Tabella 3. Stadiazione in accordo con la classificazione TNM 2010 (settima edizione- revisione 2010)

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

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA NEOPLASIA RENALE LOCALIZZATA

Chirurgia

L'approccio chirurgico rappresenta l'unico trattamento curativo disponibile nella malattia localizzata. Gli interventi chirurgici per tumore renale dovrebbero essere concentrati in reparti urologici di riferimento. Il numero minimo auspicabile di interventi chirurgici (nefrectomie parziali + nefrectomie radicali) è di 30/anno per Unità operativa di Urologia. La Nefrectomia Radicale consiste nell'asportazione chirurgica del rene neoplastico, con dissezione extrafasciale (esterna alla fascia di Gerota), con accesso primario al peduncolo vascolare e legatura e sezione dell'arteria renale alla emergenza.

L'asportazione del surrene e la linfadenectomia locoregionale sono modulate di caso in caso.

La chirurgia *Nephron Sparing* consiste nell'asportazione della neoformazione preservando il restante parenchima renale: può essere una *enucleo-resezione* (asportazione della neoformazione con una rima di parenchima sano circostante), o una *enucleazione* (asportazione della neoformazione seguendo il piano di clivaggio della pseudo-capsula), o di una *resezione polare* o *a cuneo* (asportazione della neoformazione assieme a un polo renale o un cuneo di parenchima sano). Laddove si esegue chirurgia Nephron Sparing è necessaria la presenza di un radiologo interventista. La chirurgia renale conservativa laparoscopica e robotica trova in questo momento le stesse indicazioni delle tecniche chirurgiche conservative *open* con *outcome* oncologici e complicanze intra-operatorie sovrapponibili e degenza inferiore. Il paziente è considerato "non candidabile (*unfit*) a chirurgia se in possesso di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- età avanzata
- alto rischio operatorio
- rifiuto da parte del paziente alla chirurgia

In questi casi la sorveglianza attiva potrebbe essere un'opzione da considerare.

Terapia medica

Molti sforzi sono stati fatti negli ultimi 30 anni per sviluppare un'efficace e pragmatica strategia per il trattamento adiuvante del RCC. Il trattamento chemioterapico e la radioterapia non si sono rivelati strategie efficaci nell'approccio terapeutico adiuvante del carcinoma renale a cellule chiare.

I trattamenti utilizzati in passato come terapia adiuvante, comprendevano l'interferone alfa (IFN- α), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente o in combinazione, e i vaccini, sebbene gli

studi randomizzati nel *setting* adiuvante non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale.

La terapia a bersaglio molecolare, utilizzata nella malattia metastatica, non ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza come terapia adiuvante.

Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con intento curativo al momento della diagnosi, la terapia sistemica neoadiuvante con farmaci a bersaglio molecolare può essere presa in considerazione al fine di permettere la sotto-stadiazione del tumore primario e la riduzione di fattori pro-angiogenetici circolanti quali presupposti per la fattibilità e la radicalità chirurgica.

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA NEOPLASIA RENALE AVANZATA

Il paziente può arrivare all'Oncologo inviato dal Medico di Medicina Generale, dall'Urologia e da altre Unità Operative come Medicina interna e Chirurgia generale oppure a seguito di accesso in Pronto Soccorso per sintomi acuti. Nel caso dell'Urologia, la diagnosi di malattia metastatica può avvenire sia in un paziente precedentemente operato e seguito in follow-up post-operatorio che in un paziente al primo riscontro di massa renale.

Si stima che circa il 40-50% di tutti i pazienti con carcinoma renale sviluppano malattia metastatica, a volte già presente alla diagnosi (circa 20% dei casi) oppure negli anni successivi al trattamento locale, fino anche a oltre 30 anni dalla diagnosi.

Salvo i pazienti con localizzazioni singole potenzialmente resecabili che possono guarire con il trattamento chirurgico, il carcinoma renale metastatico è considerato non guaribile in quanto in tutti gli studi condotti con i trattamenti sistemici attuali (inibitori tirosin chinasi, mTOR inibitori, anticorpi anti VEGF, immunoterapia con inibitori di PD1) il tasso di remissione completa duratura è molto basso, con una sopravvivenza mediana che in studi recenti ha superato i 30 mesi.

Esistono svariati sistemi di classificazione prognostica per il paziente con tumore renale metastatico, fra cui il più recente è il modello di HENG, basato sulla presenza dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:

- Performance status secondo Karnofsky uguale o inferiore a 80,
- Tempo intercorso fra diagnosi e comparsa di metastasi inferiore a 12 mesi,

- Ipercalcemia (calcemia corretta su livelli di albumina),
- Anemia (emoglobina inferiore al valore normale),
- Neutrofilia (neutrofili superiori al valore normale),
- Piastrinosi (piastrine superiori al valore normale).

I pazienti a buona prognosi (nessun fattore di rischio), intermedia (da 1 a 2 fattori) o sfavorevole (3 o più fattori) hanno una mediana di sopravvivenza stimata di 43.2, 22.5 e 7.8 mesi, rispettivamente. Questo algoritmo prognostico mantiene la sua validità anche nei pazienti che iniziano una seconda linea di trattamento sistemico, con mediana di sopravvivenza di 35.8, 16.6, e 5.4 mesi, rispettivamente.

Le principali opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica sono rappresentate dai trattamenti sistemici oncologici, integrati ove possibile con trattamenti chirurgici (sul tumore primitivo e/o sulle metastasi) e loco-regionali (radioterapia, termoablazione, crioablazione, etc).

La radioterapia trova indicazione nella palliazione delle metastasi ossee e cerebrali per le quali è stato inoltre osservato l'effetto ABSCOPAL

In considerazione della molteplicità di opzioni e di specialisti coinvolti, l'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da carcinomi del rene. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni specifiche del singolo individuo, oltre a garantire l'accesso a tutte le opzioni di cura disponibili indipendentemente dal primo specialista che vede il paziente.

La strategia di cura del tumore del rene è multimodale (figure coinvolte: oncologo ed urologo).

Essa dipende dallo **stadio di malattia** (localizzata o avanzata), dall'**istologia del tumore** (cellule chiare vs altri istotipi), dalla **categoria di rischio** (favorevole 0 criteri, intermedio 1-2 criteri, sfavorevole >2 criteri) **fattori prognostici di Heng** (performance status sec Karnofsky < 80%, livello di emoglobina < limite inferiore del range di normalità, calcio plasmatico corretto > limite superiore del range di normalità, periodo dalla diagnosi al trattamento < 1 anno, conta assoluta dei neutrofili > limite superiore del range di normalità, conta piastrinica > limite superiore del range di normalità).

Chirurgia

Qualora il tumore renale si manifesti all'esordio in fase metastatica, in genere si ritiene indicato procedere comunque alla rimozione chirurgica del tumore primitivo quando fattibile.

Pazienti con Performance Status scaduto, esteso carico di malattia sistemica in vari organi, o gravi comorbidità, traggono minore beneficio dalla nefrectomia con conseguente ritardo nell'inizio della terapia sistemica; in questi casi è preferibile effettuare la biopsia, iniziare un trattamento sistemico e rivalutare l'ipotesi chirurgica in caso di risposta e miglioramento clinico.

Pazienti sintomatici per il tumore primitivo (ematuria e/o dolore) hanno indicazione più stringente alla nefrectomia allo scopo di controllare i sintomi. Pazienti con uno o pochi siti di malattia metastatica (soprattutto se a sede polmonare), con risposta duratura al trattamento sistemico, possono essere valutati per resezione chirurgica della malattia metastatica, possibilmente sempre con intento di radicalità oncologica.

Pazienti metastatici alla diagnosi non candidabili a nefrectomia oppure pazienti che sviluppano sospette lesioni metastatiche dopo un pregresso intervento per tumore renale possono essere candidati ad eseguire una biopsia per conferma istologica e, se possibile, definizione dell'istotipo.

Terapia medica

Gli obiettivi principali del trattamento sono quelli di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, di migliorare la qualità della vita e di prolungare la sopravvivenza.

I farmaci più frequentemente utilizzati oggi sono gli agenti antiangiogenici a somministrazione orale (sunitinib, pazopanib come trattamento di prima linea ai quali si è aggiunto il cabozantinib che recentemente ha ricevuto la rimborsabilità per i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole, cabozantinib, axitinib e sorafenib, nivolumab (inibitore di PD1) come trattamento di seconda linea oppure l' m-TOR inibitore (everolimus utilizzato nelle linee successive alla seconda).

Approvato da EMA ma non rimborsato in Italia è il tivozanib, indicato come trattamento di I linea oppure in II linea dopo citochine.

Altre opzioni sono rappresentate dai farmaci a somministrazione endovenosa temsirolimus (m-TOR inibitore) e bevacizumab (anticorpo anti-VEGF, registrato in associazione ad Interferone-alfa somministrato per via sottocutanea), entrambi questi farmaci sono attualmente raramente impiegati.

L'uso dell'Interleuchina 2 oggi non è più raccomandato in relazione allo sfavorevole rapporto

rischio/beneficio, mentre interessante è l'ingresso dei nuovi farmaci immunologici anti CTL4, PD1 o PD-L1 (pembrolizumab, avelumab).

Nuove combinazioni di immunoterapia (ipilimumab-nivolumab) e di immunoterapia + terapia targeted (pembrolizumab-axitinib, avelumab-axitinib) hanno dimostrato miglioramenti in sopravvivenza rispetto alla sola terapia a bersaglio molecolare (sunitinib), in particolare nei pazienti a prognosi intermedia/cattiva e variante sarcomatoide. Al momento tali combinazioni non sono state approvate da AIFA.

L'introduzione dei farmaci biologici e immunologici nell'armamentario terapeutico del carcinoma renale metastatico (mRCC) ha determinato notevoli risultati in termini di efficacia ma ha anche documentato una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali che meritano una corretta gestione al fine di preservare la qualità di vita del paziente e permettere la continuità di cura. Un controllo proattivo degli effetti collaterali permette di massimizzare l'*outcome* clinico.

La scelta del trattamento viene stabilita in base a:

- andamento ed estensione della malattia metastatica,
- caratteristiche istologiche e molecolari di malattia,
- classe prognostica di Heng,
- presenza e intensità di sintomi legati alla malattia,
- condizioni generali e autonomia funzionale del paziente,
- comorbidità ed età del paziente,
- terapia farmacologica concomitante,
- risposta e tolleranza ai trattamenti precedenti,
- preferenza del paziente in relazione ai possibili effetti collaterali attesi dei diversi agenti,
- disponibilità di trial clinico.

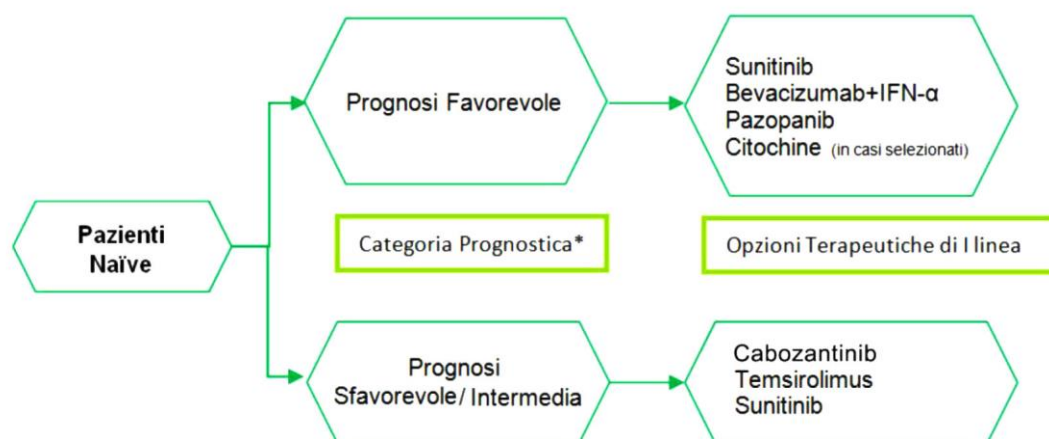
Poichè la malattia metastatica non ha un andamento univoco, in casi selezionati può essere indicato posticipare l'inizio delle terapie sistemiche ed effettuare un secondo controllo clinico/radiologico a distanza di circa 3 mesi per valutare la velocità di evoluzione della malattia.

I pazienti candidabili ad attesa terapeutica hanno in genere una o più delle seguenti caratteristiche:

- Lungo intervallo libero dalla nefrectomia
- Basso carico di malattia/unico organo coinvolto
- Bassa velocità di crescita delle lesioni (< 10% in 4 mesi)
- Assenza di sintomi legati alla malattia

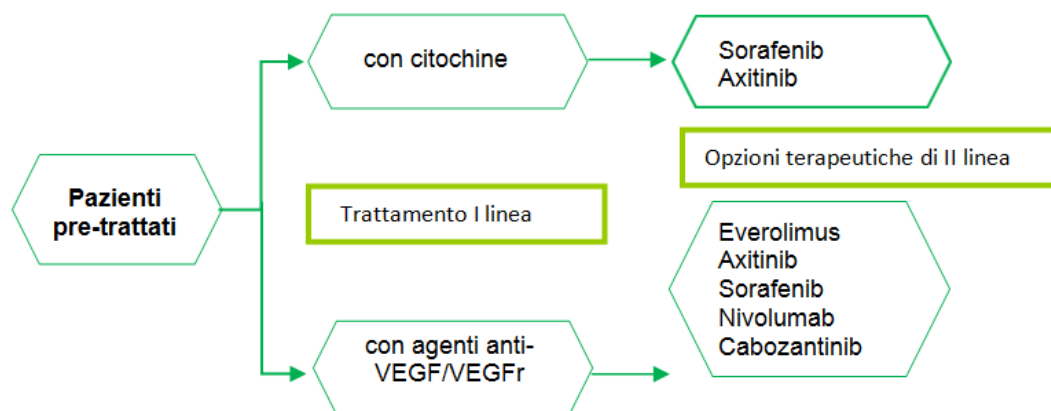
- Paziente in grado di comprendere vantaggi e rischi dell'attesa terapeutica

L'algoritmo terapeutico per le terapie sistemiche registrate nel carcinoma renale è il seguente:



Le combinazioni nivolumab-ipilimumab nei pazienti a prognosi intermedia/sfavorevole, avelumab-axitinib e pembrolizumab-axitinib rappresenteranno nel futuro prossimo le opzioni di riferimento come trattamento di prima linea.

TRATTAMENTO MEDICO DI II LINEA DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA A CELLULE RENALI IN FASE METASTATICA



Il trattamento di prima linea con citochine è oggi quasi più' inutilizzato.

Il nivolumab ed il cabozantinib rappresentano le due opzioni terapeutiche più utilizzate.

FOLLOW UP

Gli scopi del programma di follow-up dopo trattamento chirurgico con intento curativo sono:

- monitorare la funzionalità renale ed eventuali complicanze post chirurgiche
- evidenziare l'eventuale progressione di malattia

Non vi è un consenso riguardo il tipo di indagini, la periodicità e la durata del follow-up. Oltre alla visita clinica ed al controllo di emocromo e funzione renale, la metodica radiologica di riferimento nel follow-up è la TC torace-addome con mdc, ma nella valutazione rischio-beneficio vanno considerati i rischi legati all'esposizione alle radiazioni ionizzanti e i danni renali da uso del mdc, soprattutto nei pazienti a basso rischio di recidiva e nei pazienti con alterata funzionalità renale. La radiografia del torace e l'ecografia addominale sono esami alternativi anche se con minore sensibilità. La scintigrafia ossea, la TC encefalo, la Risonanza Magnetica e la PET/TC non sono raccomandate per uso routinario nel follow-up ma solo come accertamenti di secondo livello.

La maggior parte delle recidive compaiono nei primi 24 mesi dall'intervento, durante i quali vi è concordanza sull'eseguire controlli radiologici semestrali almeno nei pazienti a rischio intermedio/alto. Le recidive tardive (oltre 5 anni dopo la chirurgia) sono poco frequenti ma spesso si presentano come malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico. Per questo motivo, sono stati proposti controlli clinici e radiologici anche senza limite di durata; non vi sono tuttavia evidenze di un beneficio di sopravvivenza con programmi di follow-up intensivi e/o prolungati.

Le linee guida pubblicate (EAU, AIOM) propongono quindi di diversificare il follow-up in base a categorie di rischio (definite sulla base di T, grading, invasione linfonodale, performance status secondo i nomogrammi UISS, Kattan, Sorbellini etc), tenendo anche in considerazione le condizioni del paziente e la disponibilità di alternative terapeutiche (Tabella 4). Il follow-up del paziente sottoposto a trattamento chirurgico con intento curativo è eseguito dall'urologo in collaborazione con l'oncologo ed il medico di medicina generale. E' indicato coinvolgere il nefrologo in caso di insufficienza renale.

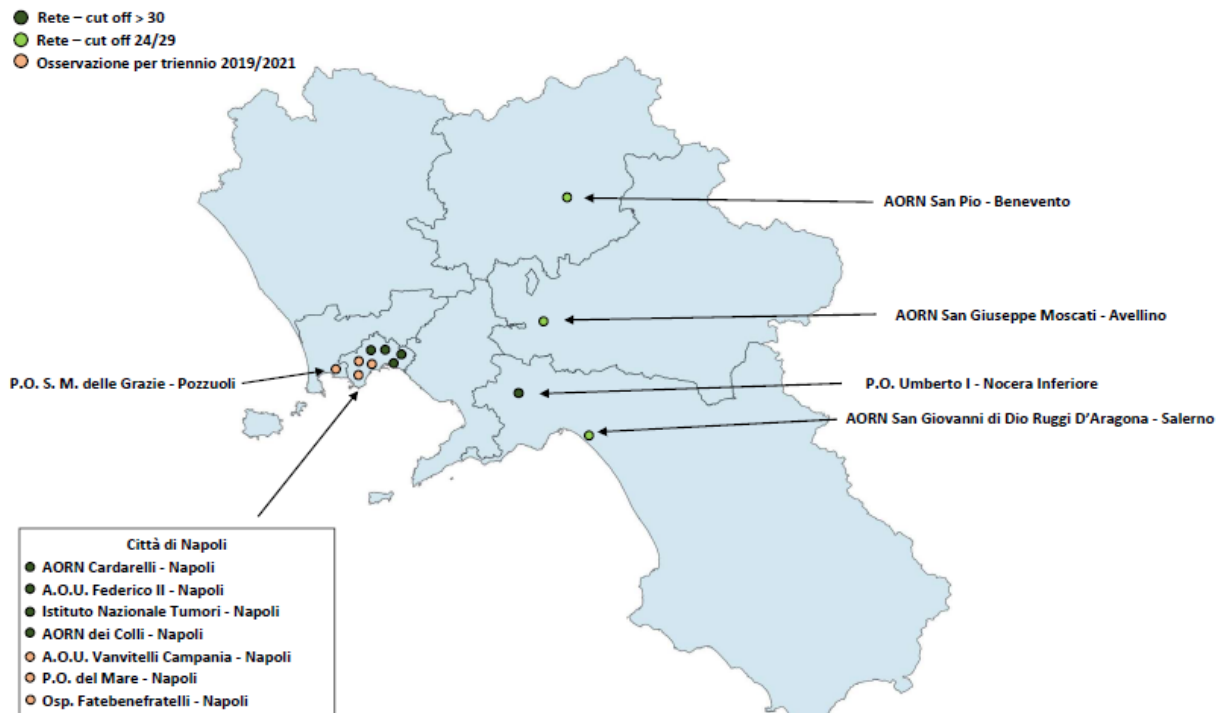
Tabella 4. Schema di Follow-up adattato alle classi di rischio

RISCHIO	TRATTAMENTO	6 MESI	1 ANNO	2 ANNI	3 ANNI	4 ANNI	5 ANNI	< 5 ANNI
BASSO	Nefrectomia parziale o radicale (no terapie ablative)	Ecografia addominale	TC torace e addome con mdc	Ecografia addominale	TC torace e addome con mdc	Ecografia addominale	TC torace e addome con mdc	STOP
INTERMEDIO	Nefrectomia parziale o radicale o terapie ablative	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	Ecografia	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC ogni 2 anni
ALTO	Nefrectomia parziale o radicale o terapie ablative	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC ogni 2 anni

Referenza: Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al: Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2015

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore del Rene
Strutture regionali abilitate ad entrare in rete



Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore del rene avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico **entro 7 giorni**; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 40 giorni**.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	G Cartenì, G Di Lorenzo, S Pignata, M Di Napoli, M Muto, P Fedelini
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA Rene	<ul style="list-style-type: none"> - si suggerisce di utilizzare i criteri previsti nel DL 38/2010 per identificare in appropriatezza i percorsi di Cure Palliative domiciliari e/o accesso in Hospice - si auspica, attraverso lo strumento del PDTA, una promozione della cultura del rispetto del fine vita evitando trattamenti oncologici nella fase terminale della malattia e/o in contemporanea alle CP/Hospice
-----------	---