

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

Edizione 2021



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

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Urologi Oncologici	UOC Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Urologi Oncologici	UOC Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UO Farmacia
Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

TUMORE DEL RENE

Carcinomi del parenchima renale

Brevi note epidemiologiche

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

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori del parenchima renale in Europa² è di un ASR di 26.1 per 100.000 nei maschi e 12.5 per 100.000 nelle donne con un numero di casi atteso di 138.011 (85.821 uomini e 52.790 donne). In Italia² gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 24.2 per 100.000 nei maschi e 12.2 per 100.000 donne con una stima dei casi attesi nel 2020 di 12.306 (7.640 uomini e 4.666 donne). La stima, invece, in Campania³ al 2020 indica un ASR di incidenza di 14.7 per 100.000 negli uomini e 7.0 per 100.000 nelle donne, con un numero di nuovi casi attesi di 756 (506 uomini e 250 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.

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

² JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

³ Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

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

Mortalità

La stima al 2020 dei decessi per tumori del rene in Europa² è di un ASR di mortalità di 11.2 per 100.000 nei maschi e 4.4 per 100.000 nelle donne con un numero di decessi stimati di 54.054 (34.601 uomini e 19.643 donne). In Italia² gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 8.7 per 100.000 nei maschi e di 5.9 per 100.000 donne con una stima dei decessi nel 2020 di 4.280 (2.727 uomini e 1.553 donne). La stima, invece, in Campania³ al 2020 indica un ASR di mortalità di 6.9 per 100.000 negli uomini e 2.8 per 100.000 nelle donne, con un numero stimato di 285 decessi (191 uomini e 94 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 rene⁵ 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 pazienti 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 rene⁶:

- AORN - Cardarelli - Napoli
- AOU Federico II - Napoli
- IRCCS Pascale - Napoli
- AORN dei Colli - Napoli
- P.O. Umberto I Nocera Inferiore - Salerno
- AORN Moscati - Avellino

⁵ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

⁶ DCA 58 del 04/07/2019 - Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania –

- A.O. OO.RR. San Giovanni di Dio e Ruggi - Salerno
- AORN G. Rummo / San Pio - Benevento
- PO Santa Maria delle Grazie - Pozzuoli
- AOU Vanvitelli - Napoli
- Osp. Fatebenefratelli - Napoli
- PO Ospedale del Mare - Napoli

(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
- 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

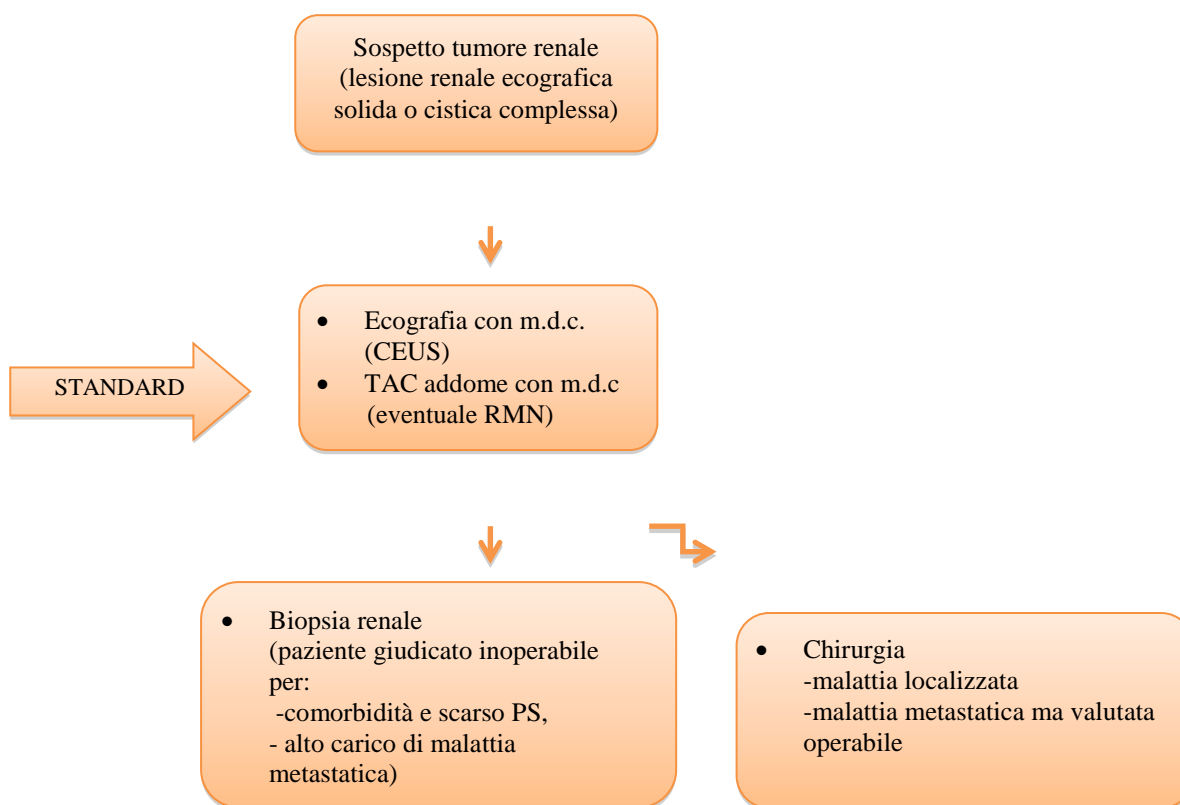
Ecografia renale

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) (**Tabella 1**).

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 bioptico appartengono oramai al passato (*vedi flow chart*).

DIAGNOSI



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 strumentali per la stadiazione

TC addome completo con mdc	Appropriata
TC torace (con o senza mdc)	Appropriata
RM addome completo con mdc	Appropriata
Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati*
RM encefalo	Appropriata in casi selezionati*
PET total body	Inappropriata

***: in caso di sintomatologia ossea 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 piu 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 linfoadenectomia 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). 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.

Le tecniche nefron sparing in un recente passato erano indicate esclusivamente in casi particolari di necessità assoluta, come ad esempio in caso di monorene chirurgico o funzionale e/o in caso di RCC bilaterale. In questi casi, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini oncologici rispetto al trattamento chirurgico radicale ma con minor impatto sul danno cronico renale, sul rischio cardiovascolare e sulla mortalità. Oggi, il trattamento nefron sparing in elezione è riservato ai casi di lesione renale T1 a e b senza registrare differenze nella morbilità peri operatoria e nella mortalità cancro specifica rispetto al trattamento radicale. Pertanto, laddove chirurgicamente fattibile, l'enucleoresezione di lesioni renali T1 rappresenta la prima scelta terapeutica.

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.

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

La tabella 4 indica gli esami suggeriti nella malattia avanzata

Tabella 4. Esami strumentali nella malattia avanzata

TC addome completo con mdc	Appropriata
TC torace (con o senza mdc)	Appropriata
RM addome completo con mdc	Appropriata in casi selezionati
Scintigrafia ossea	Appropriata
RM encefalo*	Appropriata in casi selezionati
PET total body	Inappropriata

* in caso di sintomatologia cerebrale

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 prolungare la sopravvivenza, ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, di migliorare la qualità della vita.

I farmaci fino ad oggi utilizzati come trattamento di prima linea sono stati gli agenti antiangiogenici a somministrazione orale (sunitinib, pazopanib, per i pazienti a basso, intermedio ed alto rischio ed il cabozantinib per i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole.

Tuttavia un recente studio randomizzato ha dimostrato la superiorità in termini di risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale della combinazione pembrolizumab-axitinib (immunoterapia + terapia targeted). Tale combinazione, divenuta rimborsabile in Italia da Dicembre 2020 potrà essere utilizzata in tutte le classi di rischio. Altre combinazioni di immunoterapia (ipilimumab-nivolumab) e di immunoterapia + terapia targeted (cabozantinib-nivolumab ed avelumab-axitinib) hanno dimostrato miglioramenti in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale rispetto alla sola terapia a bersaglio molecolare (sunitinib), in particolare la combinazione di ipilimumab-nivolumab nei pazienti a prognosi intermedia/cattiva e variante sarcomatoide. Al momento tali combinazioni non sono state approvate da AIFA.

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'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.

Gli inibitori Tiroso chinasi, con l'avvento dell'immunoterapia in prima linea probabilmente saranno utilizzati in seconda linea, pur conservando l'opzione in prima linea per i pazienti intolleranti alla immunoterapia ed a basso carico di malattia.

Al momento non esistono biomarkers per selezionare la terapia più corretta ed il ruolo di PD1/PDL1 come biomcatore predittivo è ancora dibattuto.

La scelta del trattamento viene stabilita in base a:

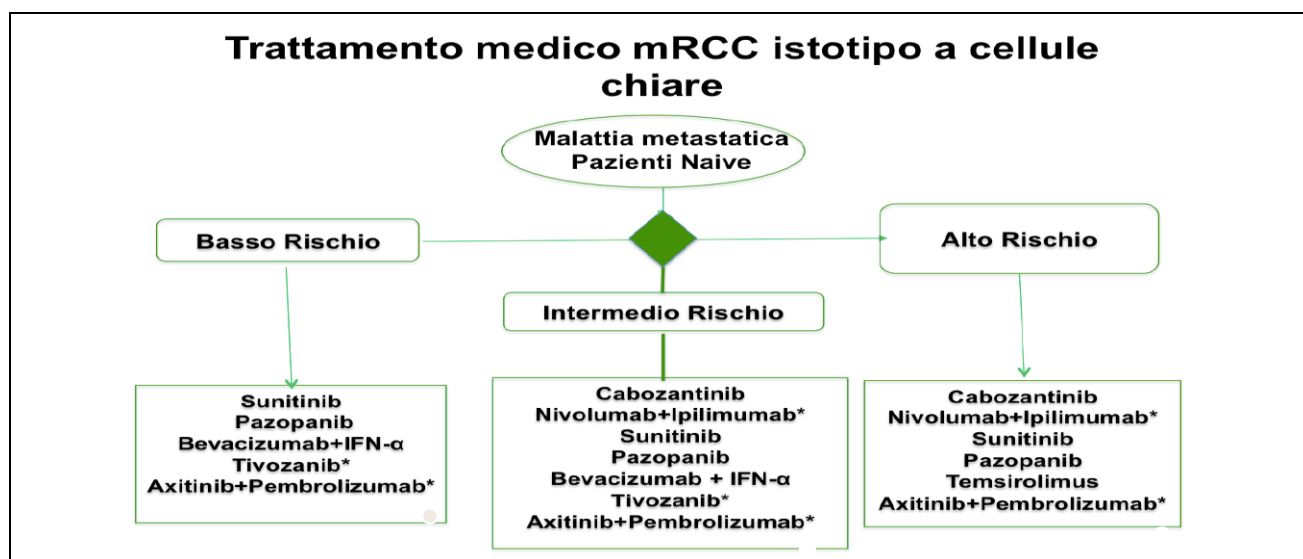
- andamento ed estensione della malattia metastatica,
- caratteristiche istologiche e molecolari di malattia,
- classe prognostica di Heng,
- presenza e intensità di sintomi legati alla malattia,
- condizioni generali e autonomia funzionale del paziente,
- comorbidità ed età del paziente,
- terapia farmacologica 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

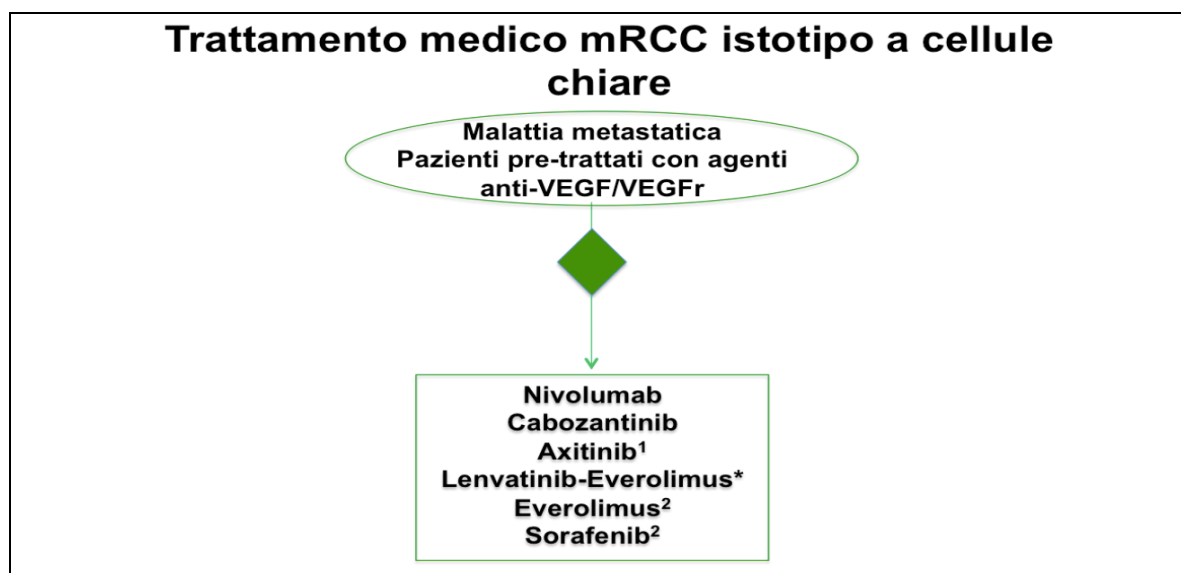
L'algorithmo terapeutico per le terapie sistemiche registrate nel carcinoma renale è il seguente:



* non autorizzato da AIFA

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

Cabozantinib, axitinib, sorafenib e nivolumab sono approvati come trattamento di seconda linea e successive linee oppure l' m-TOR inibitore (everolimus utilizzato nelle linee successive alla seconda). **Il nivolumab ed il cabozantinib rappresentano le due opzioni terapeutiche più utilizzate.**



* non autorizzato da AIFA

1. solo dopo Sunitinib

2. linee successive alla seconda

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 5). 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 5. 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

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

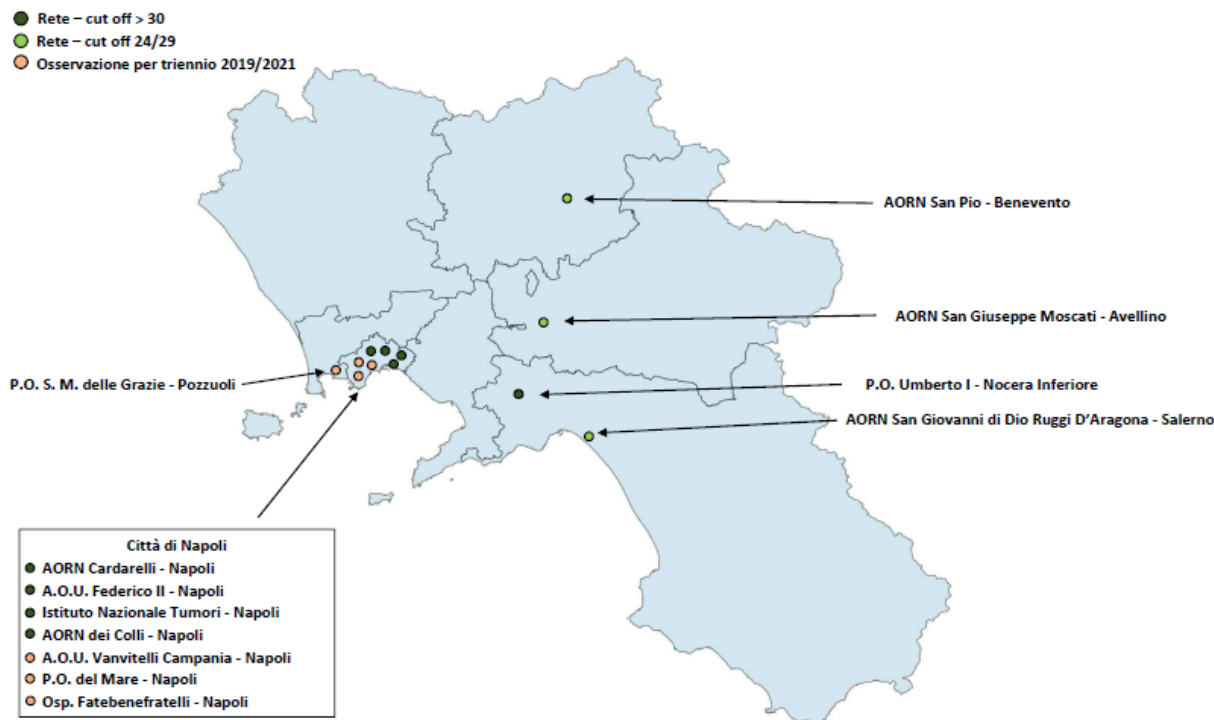
I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

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**.

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Diagnostica percorso GOM

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presenza in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica

Comunicazione al paziente.

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

Verbali.

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager) . Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione degli indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

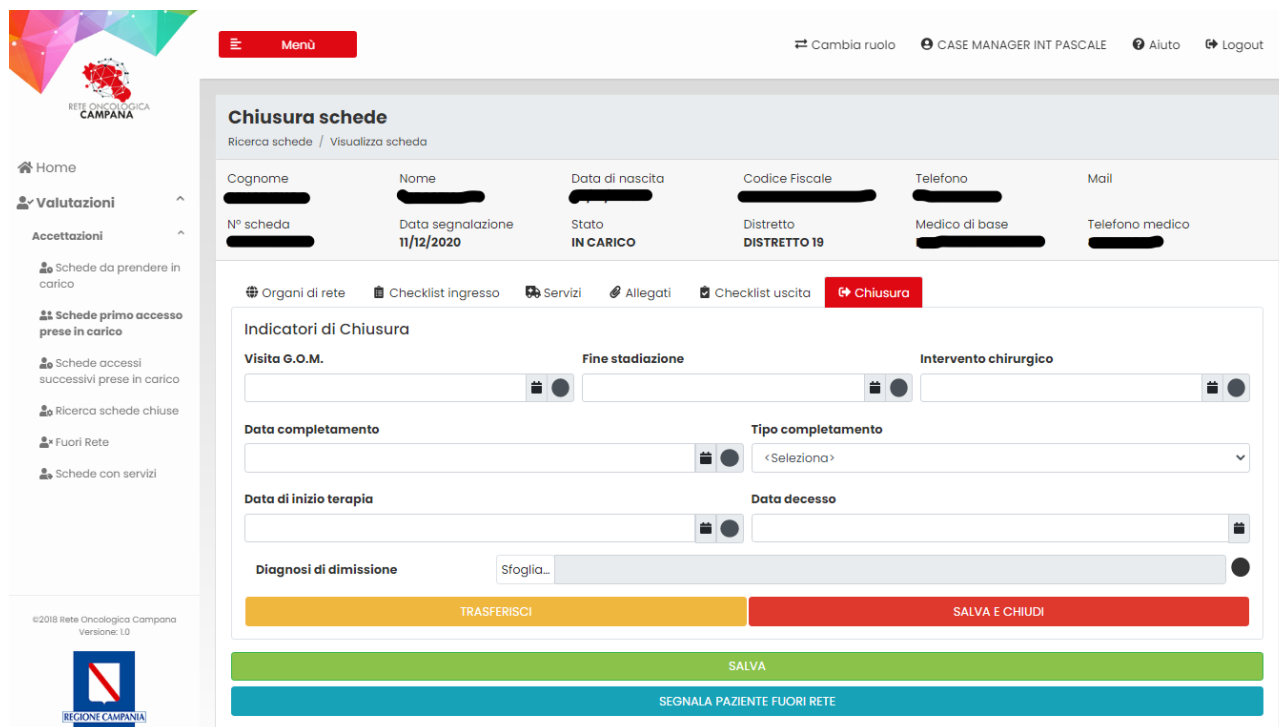
Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

Data di inizio terapia: la data in cui i pazienti inizia il trattamento

Data decesso: la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.



Chiusura schede
Ricerca schede / Visualizza scheda

Menu Cambia ruolo CASE MANAGER INT PASCALE Aiuto Logout

Cognome [redacted] Nome [redacted] Data di nascita [redacted] Codice Fiscale [redacted] Telefono [redacted] Mail [redacted]

N° scheda [redacted] Data segnalazione 11/12/2020 Stato IN CARICO Distretto DISTRETTO 19 Medico di base [redacted] Telefono medico [redacted]

Organi di rete Checklist ingresso Servizi Allegati Checklist uscita **Chiusura**

Indicatori di Chiusura

Visita G.O.M. Fine stadiazione Intervento chirurgico

Data completamento Tipo completamento <Seleziona>

Data di inizio terapia Data decesso

Diagnosi di dimissione Sfoglia...

TRASFERISCI SALVA E CHIUDI

SALVA

SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE

©2018 Rete Oncologica Campana Versione: 1.0

REGIONI CAMPANIA

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata,
Primi estensori	Marilena D Napoli, G Di Lorenzo, S Pignata, M Muto, P Fedelini, N. Riccardi, S. Perdonà
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

<p>PDTA Rene</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “Molecular Tumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguaglianze basate sulla territorialità - Si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici - si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti. - Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico -Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
-------------------------	--