



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE

Coordinatori Scientifici

WALTER ARTIBANI, UMBERTO BASSO

Componenti Gruppo di lavoro PDTA DELLA RETE ONCOLOGICA VENETA PER I PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL RENE

WALTER ARTIBANI, UMBERTO BASSO, UGO FEDELI, LUIGINO MACCATROZZO, RICCARDO MANFREDI, GUIDO MARTIGNONI, GIUSEPPE OPOCHER, FELICE PASINI, MARIELLA SORARU', GIAMPIETRO STEFANI, GIUSEPPE TUCCITTO, VITTORINA ZAGONEL, FILIBERTO ZATTONI, GIANLUIGI ZAZA



PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da tumore renale, che ha proposto una bozza di percorso, successivamente presentata e condivisa da tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini. L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore renale una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito della commissione che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Walter Artibani

Umberto Basso

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori Scientifici: ARTIBANI Walter
BASSO Umberto

Artibani Walter	Direttore Urologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
Basso Umberto	Dirigente Medico - UOC Oncologia Medica 1 IOV - IRCCS Padova
Fedeli Ugo	Dirigente Medico - Sistema Epidemiologico Regionale - Regione del Veneto
Maccatrozzo Luigino	Direttore Urologia - Ospedale Cà Foncello - Treviso
Manfredi Riccardo	Dirigente Radiologo - Istituto di Radiologia - Policlinico Borgo Roma - Azienda Ospedaliera Universitaria -Verona
Martignoni Guido	Anatomo Patologo - Dipartimento di Patologia e Sanità Pubblica - Università degli Studi di Verona, Casa di Cura Pederzoli - Peschiera (VR)
Opocher Giuseppe	Direttore Unità Tumori Ereditari - IOV IRCCS - Padova
Pasini Felice	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 18 - Rovigo
Soraru' Mariella	Dirigente Medico - UOC Oncologia ULSS 15 Alta Padovana - Cittadella
Stefani Giampietro	Medico di Medicina Generale (FIMMG) - ULSS 4 Alto Vicentino
Tuccitto Giuseppe	Direttore Urologia - ULSS 14 - Chioggia (VE)
Zagonel Vittorina	Direttore UOC - Oncologia Medica 1 IOV- IRCCS - Padova
Zattoni Filiberto	Direttore Urologia - Azienda Ospedaliera-Università - Padova
Zaza Gianluigi	Dirigente Medico-UOC Nefrologia e Dialisi - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona

Coordinatore Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco
Coordinamento Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto
Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESE Fortunata

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/>

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI

- Manuale di Stadiazione dei Tumori dell'AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC), settima edizione 2010
- Linee guida dell'Associazione Europea di Urologia – EAU, versione 2015
- Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica - AIOM, versione 2015
- Epidemiologia del Tumore del Rene in Veneto, Registro Tumori del Veneto - SER
- Documento di consenso sulle cure simultanee AIOM 2013

La sezione sulla malattia avanzata è stata sviluppata nell'ambito del progetto di ricerca finalizzata regionale 339/12, "Definizione di un percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale (PDTA) condiviso per il paziente affetto da carcinoma del rene avanzato (mRCC) della Regione Veneto. Individuazione degli indicatori di performance e dei costi standard per il PDTA. Ruolo prognostico delle cellule tumorali circolanti progetto di Rete delle Oncologie del Veneto." Responsabile Scientifico Dr. Umberto Basso con il contributo delle U.O.C. di Oncologia Medica della Regione Veneto e avvalendosi del supporto metodologico del Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale-CERGAS, Università BOCCONI di Milano (prof.ssa Valeria Tozzi e dr Guglielmo Pacileo).

INDICE

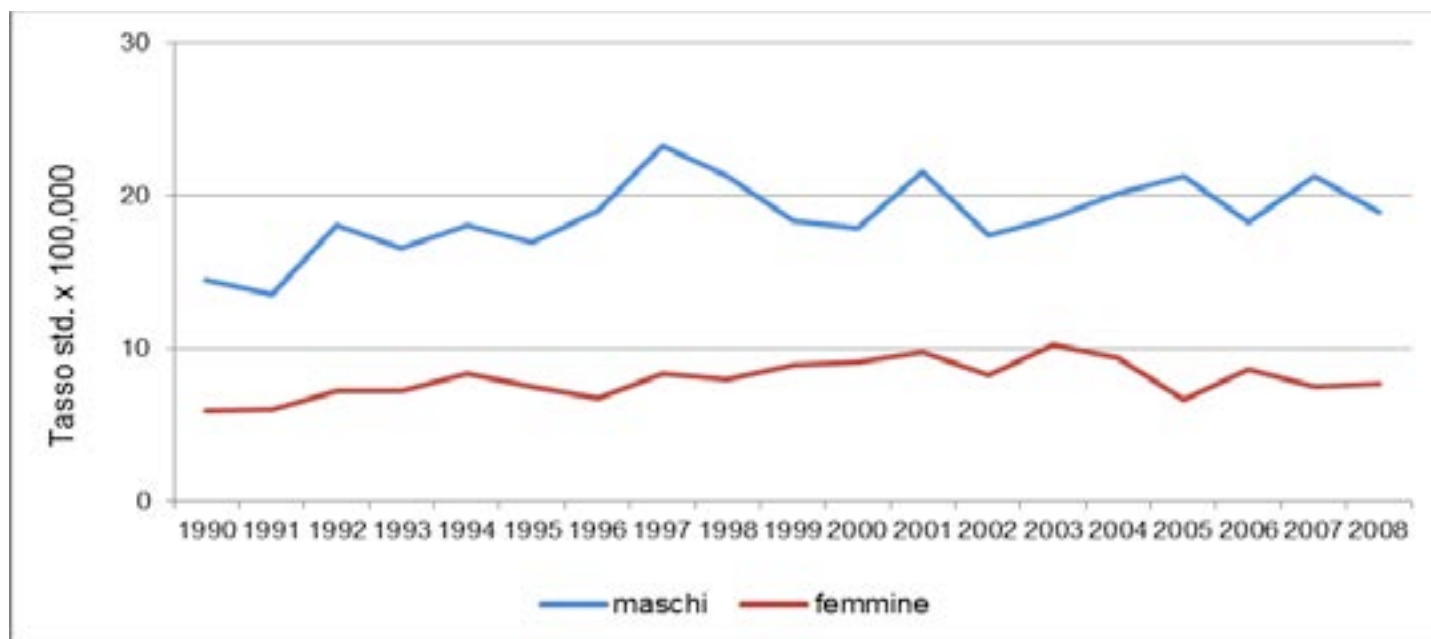
EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DEL RENE IN VENETO.....	P. 11
MAPPE.....	P. 19
NOTE.....	P. 23
ALLEGATI.....	P. 45
INDICATORI.....	P. 61

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DEL RENE IN VENETO

L'**incidenza** del tumore del rene (esclusa pelvi renale, codice ICD-10 C64) ha registrato un consistente aumento soprattutto nel corso degli anni '90. Nel periodo più recente si può osservare una stabilizzazione o addirittura, nel sesso femminile, un'inversione di tendenza. Analizzando i tassi di incidenza con il programma Joinpoint del National Cancer Institute, nei maschi risulta un incremento percentuale annuo dell'1.1% per l'intero periodo 1990-2008; nelle donne, dopo un aumento annuo del 3.2% fino al 2003, si osserva una riduzione dei tassi.

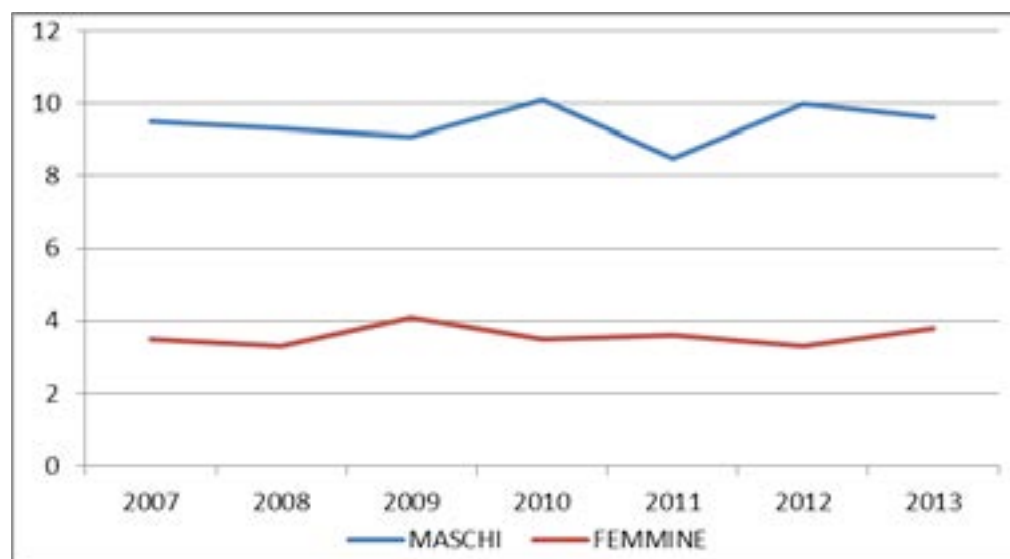
Nel periodo 2006-2008, il tasso grezzo di incidenza del tumore del rene nell'area coperta dal registro Tumori del Veneto è risultato pari a 25.8 x 100.000 negli uomini e 13.4 x 100.000 nelle donne.

Tassi standardizzati di incidenza (standard = popolazione europea 1976) del tumore del rene nell'area coperta dal Registro Tumori del Veneto.



Il tasso grezzo di **mortalità** per tumore del rene nel 2013 è risultato pari a 8.8 x 100.000 negli uomini e 4.8 x 100.000 nelle donne. La mortalità mostra delle oscillazioni nel tempo, ma a partire dal 2007, anno di introduzione della codifica in ICD-10 nell'archivio regionale delle cause di morte, i tassi si sono stabilizzati in entrambi i sessi.

Tassi standardizzati di mortalità (standard= popolazione regionale del 2007) per tumore del rene nel Veneto.



La **sopravvivenza relativa** dei soggetti che hanno avuto una diagnosi di tumore del rene nel quadriennio 2004-2007 calcolata a 5 anni dalla diagnosi è superiore al 70%, in crescita rispetto ai periodi di osservazione precedenti, soprattutto nel sesso maschile.

Sopravvivenza relativa (%) standardizzata per età in soggetti con tumore del rene (C64), per periodo di incidenza.

	1992-1995	1996-1999	2000-2003	2004-2007
Maschi	62	64	69	72
Femmine	67	69	68	71

Andamento degli interventi per carcinoma renale in Veneto

Sono stati analizzati i ricoveri in Veneto con diagnosi 189.0 (Tumori maligni del rene, esclusa pelvi) e codici di intervento indicativi di nefrectomia radicale (codici ICD9-CM 55.5, 55.51, 55.52, 55.54), nefrectomia parziale (55.4), ed altre procedure (codici 55.3x, la cui classificazione è però cambiata in successive versioni dell'ICD9-CM).

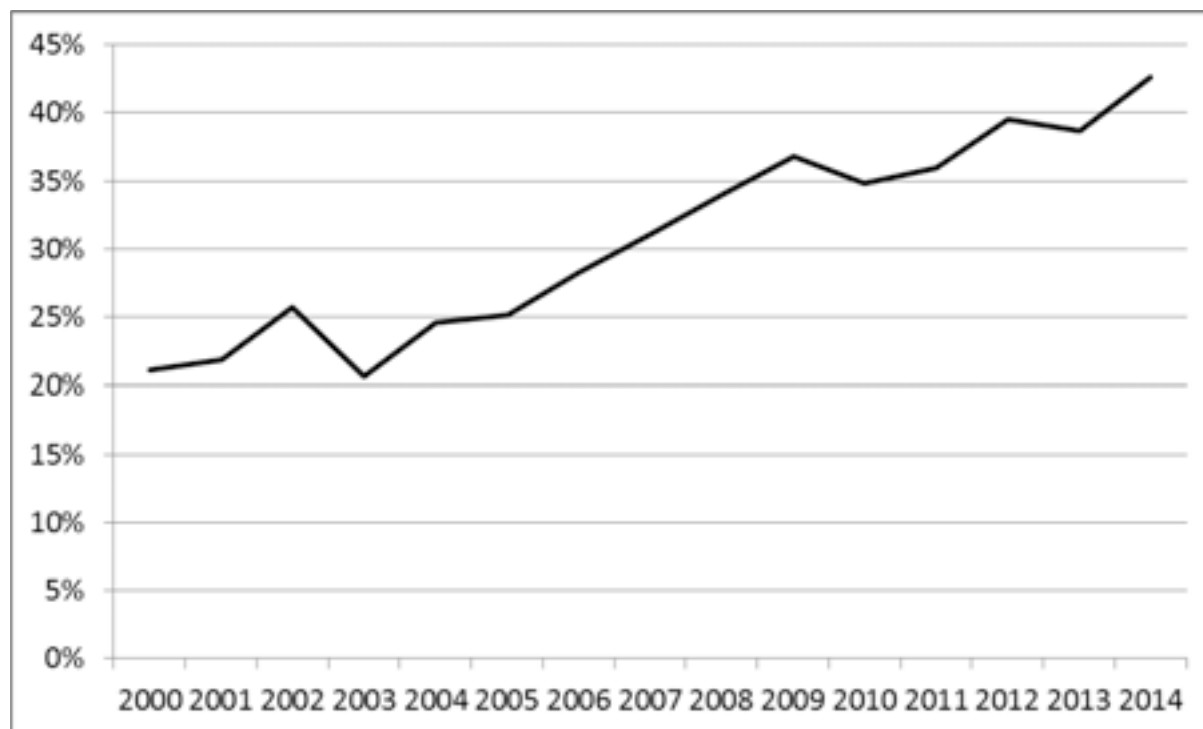
Nel 2014 si sono avute 384 nefrectomie parziali, 517 radicali, 300 altre procedure, per un totale di 1201 interventi (rispetto ai 767 del 2000). Considerando solo le nefrectomie radicali e parziali, nel 2014 si sono registrati 12 presidi ospedalieri con almeno 30 procedure chirurgiche, 7 presidi con un volume di attività compreso tra 14 e 29 procedure, e 18 presidi con un numero di procedure inferiore a 14.

Numero di interventi eseguiti in Veneto nel 2014 per presidio ospedaliero (nefrectomie parziali + radicali).

Presidio Ospedaliero			Presidio Ospedaliero	
H1	128		H11	32
H2	103		H12	31
H3	67		H13	26
H4	57		H14	25
H5	55		H15	20
H6	50		H16	15
H7	43		H17	15
H8	37		H18	14
H9	35		H19	14
H10	34		Tutti gli altri presidi	<14 procedure

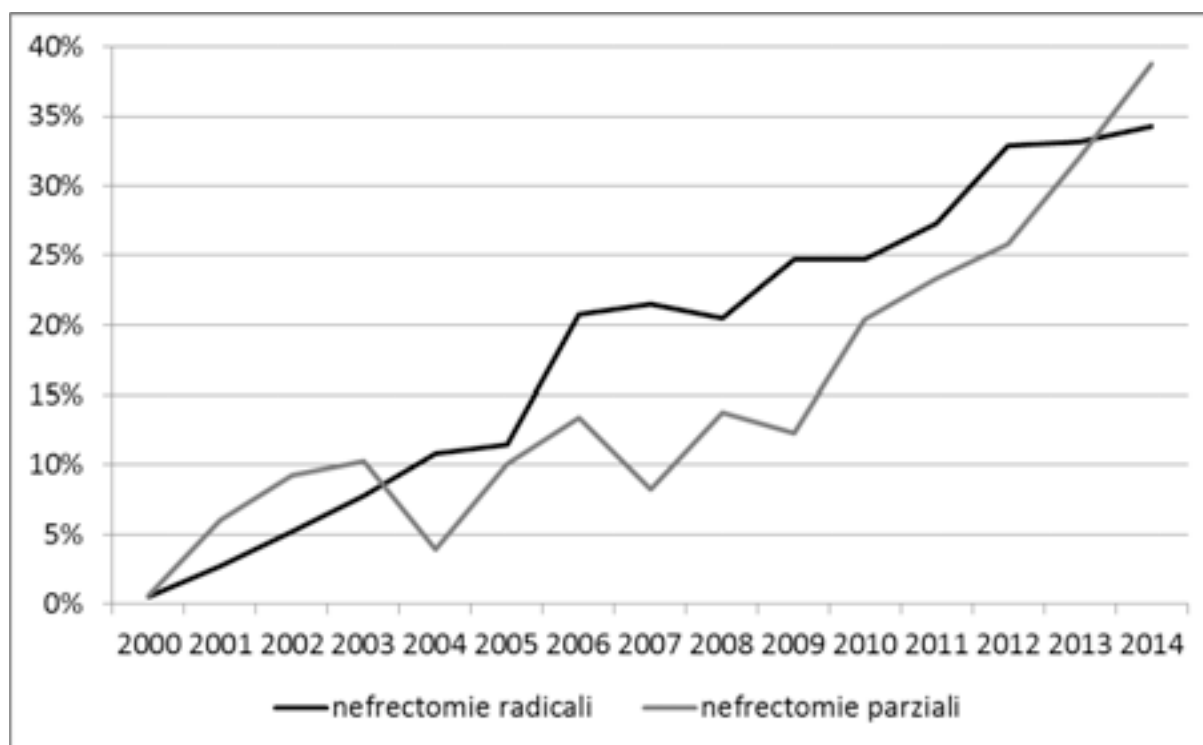
Nel corso dell'ultimo decennio, anche in Veneto come in gran parte dell'Europa, si è assistito ad una riduzione del numero di interventi di nefrectomia radicale a favore di nefrectomie parziali o altre procedure chirurgiche non radicali.

Andamento temporale della percentuale di interventi conservativi sul totale delle nefrectomie totali e parziali eseguite in Ospedali del Veneto (anni 2000-2014).

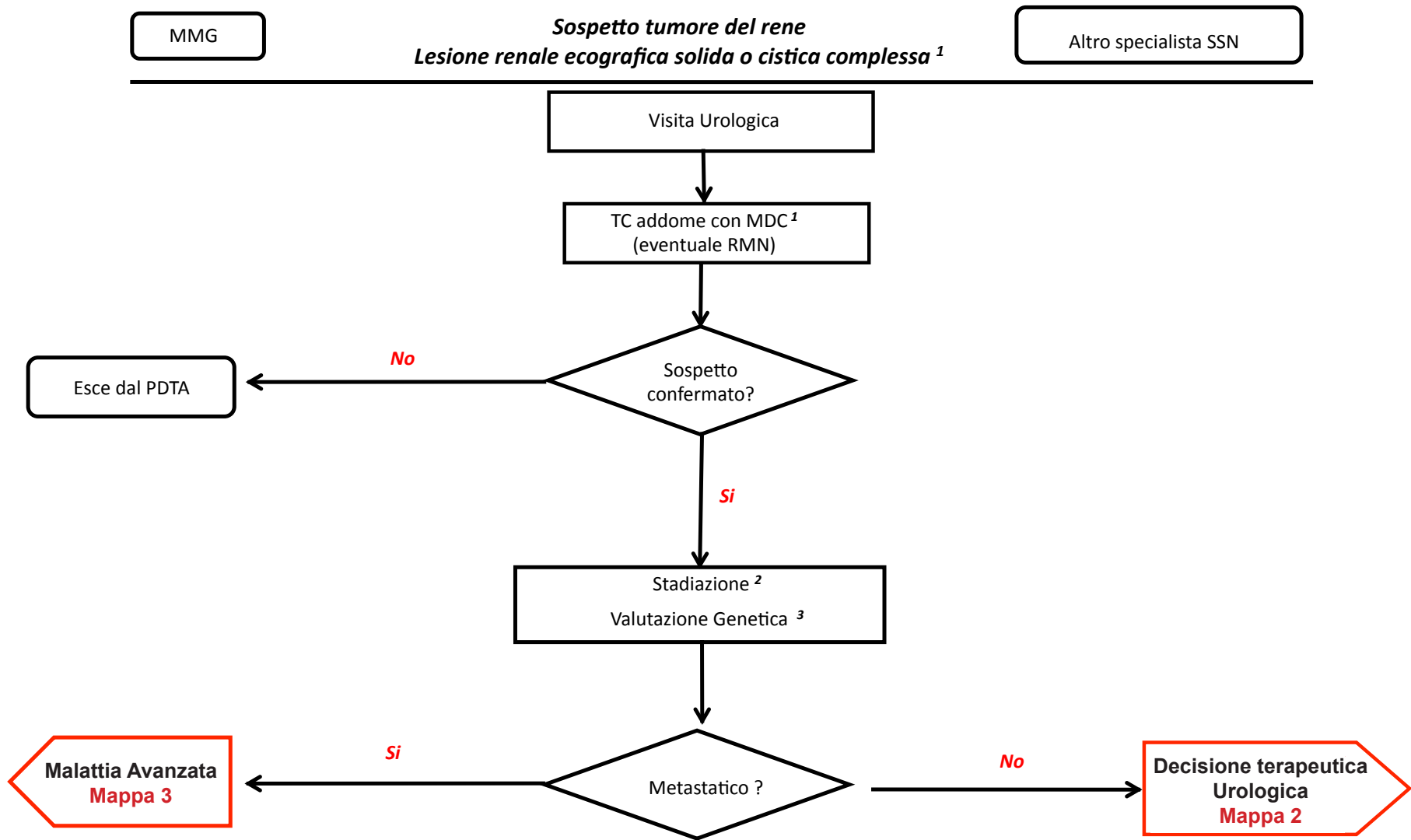


Gli interventi mini-invasivi sono stati identificati tramite il codice 54.21 (laparoscopia) e 00.39 (chirurgia robotica, codice adottato a partire dal 2012, e ancora menzionato in un numero limitato di ricoveri); questo comporta probabilmente una sottostima del ricorso alla chirurgia mini-invasiva, in relazione anche a disomogeneità nella completezza di utilizzo dei codici secondari di intervento.

Andamento temporale della percentuale di procedure mini-invasive sulle nefrectomie totali e parziali eseguite in Ospedali del Veneto (anni 2000-2014).

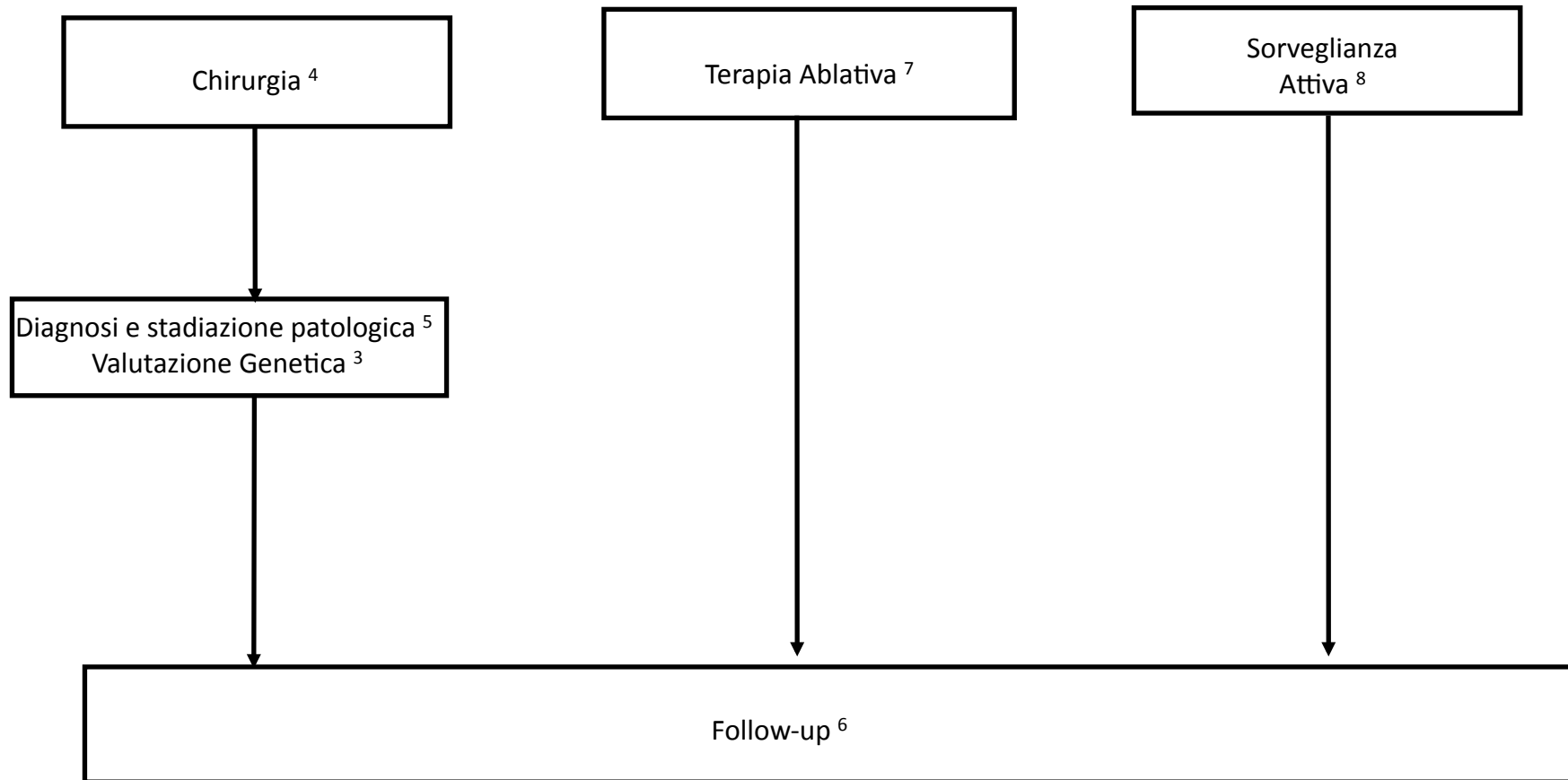


MAPPE



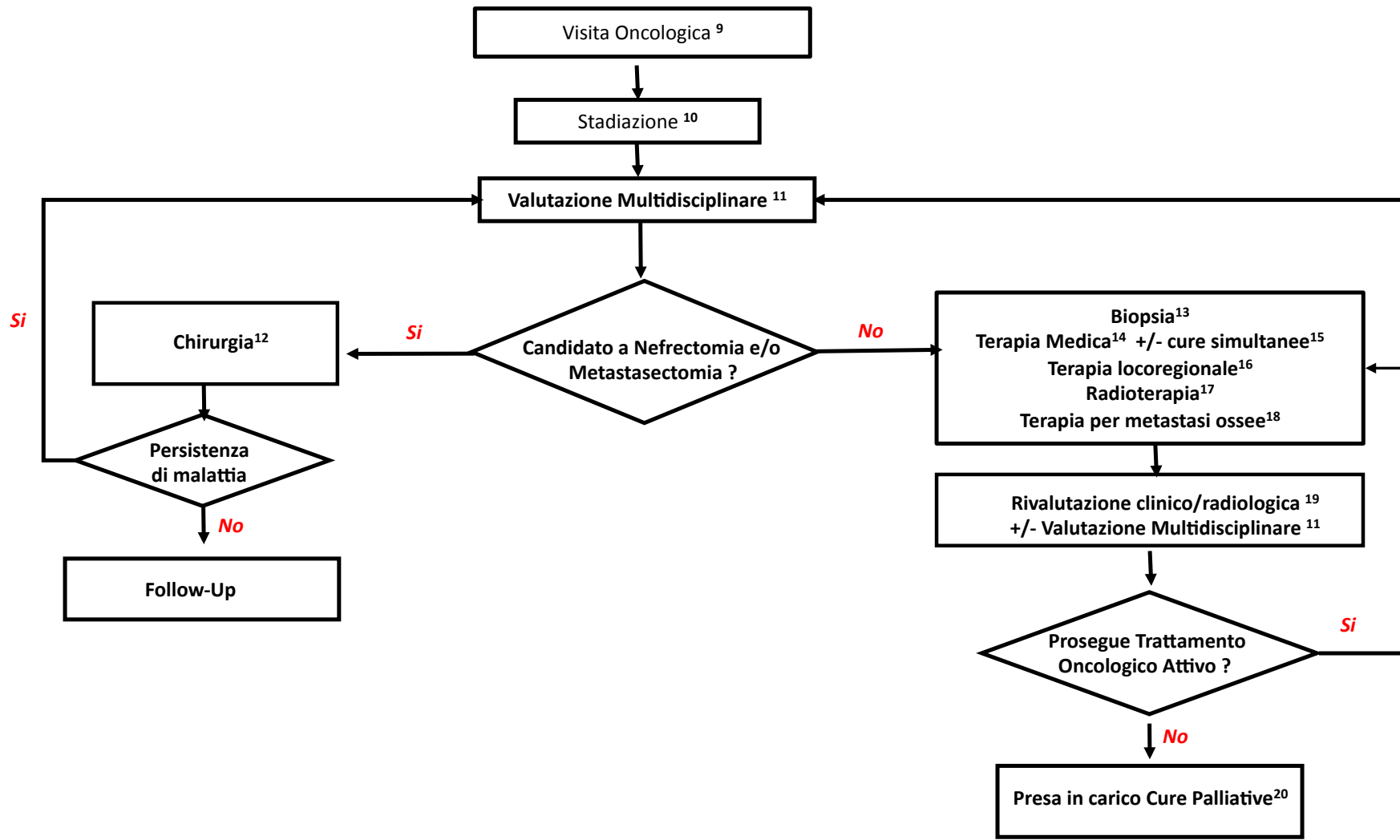
Mappa 1

Decisione terapeutica urologica



Malattia Avanzata

Mapa 1- 2



Mapa 3

NOTE

NOTA 1. SOSPETTO TUMORE RENALE

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 eseguito 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.

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.

Nel caso di pazienti selezionati con dismorfismi anatomici o disturbi vascolari renali può essere indicata una nefroscintigrafia funzionale per lo studio della funzione renale.

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; essi sono: la presenza di una massa addominale palpabile, una linfadenomegalia laterocervicale palpabile, un varicocele a rapida insorgenza e non riducibile, la 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 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 separata 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 o di tumori renali multipli bilaterali, e in pazienti con grave comorbidità in cui sia prevedibile un futuro deterioramento della funzione renale.

Radiologia

La maggior parte dei tumori renali sono diagnosticati con ecografia o TC eseguite per altri motivi medici. In base all'imaging le masse renali sono classificate come solide o cistiche. Nelle masse renali solide il criterio più importante per identificare le lesioni maligne è l'enhancement dopo mezzo di contrasto. Alla TC l'enhancement delle masse renali è determinato comparando le unità Hounsfield (Hus) prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto: una variazione di 15 o più Hus è considerata enhancement. Per massimizzare la diagnosi differenziale, è necessario includere immagini della fase nefrografica.

TC e RM permettono una diagnosi accurata di tumori a cellule renali, ma non sono in grado di differenziare gli oncocitomi e gli

angiomiolipomi fat-free dalle neoplasie renali maligne. La TC addominale fornisce informazioni su: funzione e morfologia del rene controlaterale, estensione del tumore, eventuale coinvolgimento venoso, eventuale linfadenomegalia, stato delle ghiandole surrenali e degli altri organi solidi. In casi selezionati può essere utile la angio-TC per acquisire informazioni dettagliate sulla vascolarizzazione. Sia prima che dopo il trattamento del carcinoma renale, è sempre auspicabile attuare misure di prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto iodato ([Allegato 1](#)).

Nei casi in cui il risultato della TC è incerto, la RM può fornire informazioni aggiuntive su: enhancement delle masse renali, e coinvolgimento venoso, in particolare la estensione craniale e caudale di una eventuale trombosi cavale. La RM è indicata in pazienti che sono allergici al mdc endovenoso e in gravidanza senza insufficienza renale. Tecniche RM di perfusione e diffusione sono di utilizzo in casi particolari. Nei pazienti con tumori renali ereditari la RM può costituire una alternativa a ripetute TC per limitare l'esposizione alle radiazioni. La PET/TC (tomografia ad emissione di positroni) non è attualmente raccomandata nella diagnosi e nel follow-up delle masse renali.

Le masse renali cistiche sono classificate in cinque categorie mediante la classificazione di Bosniak in base alle caratteristiche TC ([Allegato 2](#)). La classificazione indica la gestione per ogni categoria.

Vista la grande accuratezza diagnostica dell'imaging, la biopsia ([Allegato 3](#)) non è necessaria in pazienti con masse renali contrast-enhancing in cui è pianificato un approccio chirurgico.

NOTA 2. STADIAZIONE

La TC toracica è più accurata della semplice radiografia del torace nella diagnosi di metastasi polmonari. La stadiazione con TC Torace è raccomandata dalle linee guida per le lesioni renali solide, tuttavia questa raccomandazione nella pratica clinica può essere omessa per lesioni cT1 asintomatiche, in assenza di evidenze in proposito (una valutazione prospettica del ruolo della TC toracica preoperatoria stratificata per stadio clinico è auspicabile).

C'è consenso generale che le metastasi ossee o cerebrali sono di solito sintomatiche, per cui non vi è indicazione alla esecuzione routinaria di imaging osseo o cerebrale. Di conseguenza, scintigrafia ossea, TC o RM cerebrale vengono utilizzate solo in presenza di sintomi e segni specifici. La PET/TC non è raccomandata per la stadiazione del tumore renale.

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 ([Allegato 4](#)), specificando se si tratta di una stadiazione clinica (basata sull'imaging quindi cTNM) oppure patologica dopo intervento (pTNM).

L'introduzione della caratterizzazione morfometrica attraverso l'utilizzo di alcuni Indici Nefrometrici rappresenta uno strumento clinico finalizzato in prima battuta alla standardizzazione delle caratteristiche anatomiche dei tumori renali, prevedendo una valutazione

delle dimensioni e della topografia della lesione, del suo aspetto (esofitico vs endofitico), dei suoi rapporti con la via escretrice e con l'ilo renale. Da ciò deriva poi la possibilità di predire i risultati chirurgici nonché le complicanze intra-/post-operatorie delle nefrectomie parziali, permettendo così una selezione preoperatoria accurata della migliore tecnica chirurgica proponibile per ottenere il miglior risultato oncologico, riducendo la morbilità. I punteggi nefrometrici infatti sono correlati a variabili come il tempo chirurgico, il tempo di ischemia calda (quando utilizzata), le complicanze operatorie e quindi la degenza ospedaliera o la necessità di reintervento. Tra gli indici attualmente più utilizzati vi sono il R.E.N.A.L. score, il C-Index e il PADUA score ([Allegato 5](#)).

NOTA 3. TUMORI EREDITARI DEL RENE: VALUTAZIONE GENETICA

I tumori su base eredo-familiare rappresentano il 3-5% di tutte le neoplasie renali, e oltre a forme di RCC familiare, sono descritte in letteratura almeno 10 sindromi genetiche con predisposizione a RCC, tutte ad ereditarietà autosomica dominante, delle quali è noto il gene responsabile ([Allegato 6](#)). L'incidenza annuale delle sindromi con carcinoma renale ereditario è quindi inferiore a 1/1.500.000. Le meglio caratterizzate sono la sindrome di Von Hippel Lindau, il carcinoma renale papillare ereditario, la sindrome di Birt-Hogg Dubè ed il carcinoma renale associato a leiomiomatosi ereditaria.

Nonostante la rarità di queste sindromi, la loro identificazione è estremamente importante, per le conseguenze cliniche che ciò comporta per il paziente e per i suoi familiari. Infatti, l'identificazione di individui e soggetti ad alto rischio consente di iniziare una adeguata sorveglianza, portando ad una diagnosi precoce e un miglioramento della prognosi.

E' pertanto fondamentale effettuare un corretto inquadramento diagnostico del paziente con tumore renale.

Come altre sindromi genetiche con predisposizione a tumore, queste condizioni costituiscono un ottimo modello di prevenzione secondaria in campo oncologico.

Nel giugno 2011 si è costituito a Padova un consorzio multidisciplinare stabile (Consortio-HRCC) per la diagnosi, la consulenza, la cura e la prevenzione dei tumori ereditari del rene e delle sindromi genetiche correlate, ed è stato attivato un ambulatorio per la consulenza genetica oncologica dedicata a pazienti e famiglie con carcinoma renale (segreteria.cfc@ioveneto.it).

Criteri clinici di sospetto per tumore renale ereditario

Premettendo che non vi sono in letteratura criteri internazionalmente riconosciuti per la selezione di pazienti con tumore renale da inviare al test genetico (ad eccezione di criteri diagnostici per alcune delle sindromi citate), viene proposto che i casi di carcinoma renale, sottoposti ad accurata anamnesi familiare, vengano indirizzati alla consulenza oncogenetica quando il probando presenti:

- carcinoma renale (vari tipi istologici) a esordio precoce (<50 anni)
- carcinoma renale bilaterale e/o multifocale
- carcinoma renale familiare (probando+ almeno 1 familiare di primo o secondo grado);

- carcinoma renale associato nello stesso soggetto o in un parente di 1° grado ad altre neoplasie o segni clinici suggestivi delle sindromi note (Allegato 6)
- feocromocitoma, emangioblastoma, angioma retinico, cisti pancreatiche, paraganglioma
- formazioni cutanee (fibrofollicolomi, tricodiscomi), cisti polmonari, pneumotorace
- leiomiomi cutanei e/o uterini precoci;
- iperparatiroidismo e/o fibromi ossificanti della mandibola
- ca tiroide, mammella, utero
- angiomiolipomi renali, +/- manifestazioni neurologiche (epilessia, calcificazioni endocraniche, amartomi SNC), cutanee (macchie ipocromiche, angiofibromi ungueali), rabdomiomi

I pazienti selezionati vengono inviati all'Ambulatorio Multidisciplinare dedicato dell'Istituto Oncologico Veneto, presso il quale viene avviato il percorso della consulenza genetica oncologica.

Nei casi che rispondono ai criteri proposti e nei casi comunque suggestivi di forma eredo-familiare si propone l'esecuzione del test genetico.

L'analisi molecolare è attualmente effettuata a scopo diagnostico presso il Laboratorio di Biologia Molecolare dell'Unità per i Tumori Ereditari, su tutti i geni attualmente noti come correlati a suscettibilità al carcinoma renale (MET, VHL, FLCN, FH, SDHB, CDC73, TSC1, TSC2, PTEN).

Il risultato del test viene sempre consegnato al paziente nell'ambito di un colloquio, nel corso del quale vengono discussi gli aspetti genetici e clinici dei risultati ottenuti e offerto il protocollo di sorveglianza adeguato alla classe di rischio identificata dal risultato degli accertamenti stessi.

Il paziente viene riaffidato allo specialista curante e al medico di base con una relazione scritta che riporta l'analisi eseguita spiegando il significato del risultato del test.

Nelle famiglie in cui viene identificata una mutazione predisponente a carcinoma renale nel probando, vengono indicati i familiari a rischio cui è consigliata l'esecuzione del test genetico, che verranno informati dal paziente stesso o dal curante, con l'indicazione di mettersi personalmente in contatto con l'Unità per i Tumori Ereditari. Per i familiari che risultino positivi al test (diagnosi preclinica) vengono programmati protocolli specifici di sorveglianza clinica.

NOTA 4. CHIRURGIA

Gli interventi chirurgici per tumore renale dovrebbero essere concentrati in reparti urologici.

Il numero minimo auspicabile di interventi chirurgici (nephrectomie parziali + nephrectomie 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.

Nefrectomia Radicale versus Nephron Sparing Surgery (NSS)

- La NSS è preferibile rispetto alla nefrectomia radicale, ogniqualvolta sia tecnicamente praticabile, nel trattamento dei tumori renali localizzati. In particolare è raccomandata nei cT1a e, in centri esperti, nei cT1b.
- Rispetto alla nefrectomia radicale, con la NSS si hanno:
 - eguali risultati oncologici,
 - minor perdita di funzionalità renale
- La NSS non è indicata in caso di tumore \geq cT2, sede del tumore altamente complessa, condizioni di salute del paziente scadute.
- In caso sia tecnicamente fattibile una NSS, non è accettabile la soluzione alternativa di una nefrectomia laparoscopica solo perché più semplice da eseguire.

Indicazioni alla surrenalectomia associata

- La surrenalectomia omolaterale associata alla nefrectomia radicale non è raccomandata in mancanza di evidenza clinica (radiologica o intraoperatoria) di coinvolgimento del surrene.
- La localizzazione della massa al polo superiore del rene non è necessariamente predittiva di un coinvolgimento surrenalico.

Indicazioni alla linfadenectomia associata

- Nel tumore renale localizzato senza evidenza clinica (TC/RM o intraoperatoria) di coinvolgimento linfonodale (cN0) non

è raccomandata la linfadenectomia locoregionale (si stima che solo il 4% dei pazienti cN0 mostreranno poi coinvolgimento metastatico nei linfonodi asportati).

- Nei pazienti cN+ (linfonodi ingrossati alla TC/RM o in caso di evidenza clinica intraoperatoria di linfonodi aumentati di dimensioni o consistenza), la linfadenectomia locoregionale associata può essere effettuata a scopo stadiante e di controllo locale della malattia (i vantaggi sulla sopravvivenza globale non sono provati).
- L'estensione della linfadenectomia locoregionale è un argomento ancora dibattuto. Se si decide di eseguirla, dovrebbe essere "estesa" e quindi comprendere l'asportazione dei linfonodi ilari, dei linfonodi attorno ai grossi vasi omolaterali e dello spazio interaortocavale dalle crura del diaframma fino all'arteria iliaca comune

Quale tecnica chirurgica (open – videolaparoscopica VLP – robotica)?

- Nei cT1 è indicata la NSS con la tecnica che l'operatore preferisce in base alla sua esperienza e specifica abilità.
- Nei cT1 in cui la NSS sia altamente complessa (lesioni centrali), è plausibile ricorrere alla nefrectomia radicale laparoscopica
- Rispetto alla NSS open, nella NSS VLP si hanno:
 - minori perdite ematiche intraoperatorie,
 - tempo d'ischemia maggiore
- Rispetto alla NSS VLP, nella NSS robotica si hanno:
 - minori perdite ematiche,
 - tempo d'ischemia inferiore.
- Nei cT2, se tecnicamente fattibile la NSS è da riservare ai centri esperti
- Nei cT2, con masse localizzate non trattabili con NSS, è preferibile la nefrectomia radicale laparoscopica. In tali casi è considerata comunque adeguata e plausibile anche la nefrectomia radicale open.
- Rispetto alla nefrectomia radicale open, nella nefrectomia radicale laparoscopica si hanno:
 - minori perdite ematiche intraoperatorie,

- minor durata della degenza,
 - minor durata della convalescenza,
 - minor dolore post-operatorio,
 - equivalenti risultati oncologici.
- Nella nefrectomia radicale e nella NSS laparoscopiche non ci sono differenze tra approccio retro- e trans-peritoneale.
 - Nei cT3 e cT4 è raccomandata la nefrectomia radicale open.
Per questi stadi di malattia la tecnica laparoscopica è da riservare a casi selezionati e in centri esperti.

Casi particolari

Tumore renale con trombosi venosa neoplastica

Stadiazione (TNM 2009):

- T3a: estensione alla vena renale;
- T3b: estensione alla vena cava al di sotto del diaframma;
- T3c: estensione alla vena cava al di sopra del diaframma o invasione della parete della vena cava.

La complessità chirurgica del T3b varia a secondo che il margine craniale della trombosi venosa neoplastica sia infraepatica o retroepatica.

Dal punto di vista diagnostico al fine di evidenziare il limite craniale della trombosi le indagini ideali sono: l'ecografia addominale, la RM addominale, la ecografia transesofagea (soprattutto intraoperatoria).

Anche se la presenza di una trombosi venosa neoplastica è un fattore prognostico negativo, un atteggiamento chirurgico aggressivo è generalmente accettato come opzione di trattamento. Sono disponibili in letteratura numerose case series: in generale il coinvolgimento venoso neoplastico non è necessariamente correlato alla presenza di metastasi linfonodali o a distanza.

Tutti i pazienti con tumore renale non metastatico e trombosi venosa neoplastica e un accettabile performance status dovrebbero essere considerati candidati a un approccio chirurgico (LE 3 - EAU guidelines).

La tecnica chirurgica varia secondo il livello craniale della trombosi e il coinvolgimento o meno della parete cavale. Non vi sono dati che dimostrino vantaggi di una tecnica rispetto alle altre (es. bypass cardiopolmonare con arresto circolatorio in ipotermia versus bypass parziale in normotermia versus clampaggio cavale sovraepatico senza supporto circolatorio). Si tratta di una chirurgia complessa che andrebbe centralizzata in centri selezionati.

Tumori renali bilaterali sincroni

In assenza di metastasi, l'approccio chirurgico appare raccomandabile. Ogniqualvolta possibile una chirurgia nephron sparing bilaterale sincrona o metacrona appare l'opzione elettiva; alternativamente si può optare per la nefrectomia nel lato più compromesso e la chirurgia nephron sparing nel lato topograficamente più favorevole. Si tratta di una chirurgia complessa che andrebbe centralizzata in centri selezionati.

Tumori renali in rene unico (anatomico o funzionale)

La situazione di rene unico può essere riferita a: rene unico anatomico (per agenesia renale o pregressa nefrectomia); rene unico funzionale (rene adelfo grinzoso o escluso). Ogni qualvolta tecnicamente possibile l'opzione di scelta dovrebbe essere la chirurgia nephron sparing. Essendo però una chirurgia complessa andrebbe centralizzata in centri selezionati.

Prevenzione del danno renale post-chirurgico

La preservazione di una funzione renale adeguata è uno degli obiettivi primari nella gestione dei pazienti con tumore del rene visto che l'incidenza di insufficienza renale cronica di vario grado dopo interventi di nefrectomia radicale è riportata raggiungere circa il 60%.

1) Fattori di rischio di compromissione renale post-chirurgica

- demografici (età, sesso maschile, etnia)
- ambientali e costituzionali (stato nutrizionale, fumo, stile di vita)
- genetici (varianti APOL1)
- comorbidità (sindrome metabolica, diabete mellito, ipertensione)
- preesistente danno renale

2) Tempi di ischemia in caso di chirurgia Nephron Sparing

Per ridurre al minimo il rischio di danno ischemico è opportuno mantenere i tempi di clampaggio dell'arteria renale al di sotto dei trenta minuti oppure evitare l'ischemia ogniqualvolta fattibile.

3) Adeguata idratazione

E' importante garantire adeguata idratazione sia il giorno prima dell'intervento che fino ai 2-3 giorni successivi, con modalità e tempi che devono tenere in conto lo stato cardiovascolare del paziente.

4) *Farmaci nefrotossici*

Nel preoperatorio è fondamentale una rivalutazione della terapia domiciliare del paziente, cercando di limitare esposizione ad Ace-inibitori o inibitori dell'Angiotensina, diuretici, FANS e antibiotici nefrotossici.

5) *Controllo della pressione arteriosa*

E' importante evitare condizioni sia di ipertensione che di ipotensione.

In casi selezionati può essere necessario procedere ad una valutazione della funzione renale separata con tecniche di medicina nucleare al fine di migliore programmazione chirurgica e gestione perioperatoria del paziente.

NOTA 5. DIAGNOSI E STADIAZIONE PATOLOGICA

I tumori renali rappresentano un gruppo eterogeneo di entità con differenti caratteristiche cliniche, morfologiche e genetiche. Circa il 20% sono benigni (adenoma papillare, oncocitoma, adenoma metanefrico e angiomiolipoma) mentre i carcinomi a cellule renali (RCC) sono costituiti per il 75% dei casi dal RCC a cellule chiare, per il 15% dal RCC papillare e per il 5% dal RCC cromofobo (5%). Le restanti forme maligne sono assai rare e comprendono il carcinoma dei dotti collettori, il carcinoma midollare, i carcinomi con traslocazione e il carcinoma mucinoso a cellule tubulari e fusate (classificazione WHO 2016) (*Allegato 7*). Sono stati proposti svariati algoritmi prognostici basati su criteri clinico-patologici (*Allegato 8*).

NOTA 6. FOLLOW-UP

Gli scopi del programma di follow-up dopo trattamento chirurgico con intento curativo sono 1) monitorare la funzionalità renale ed eventuali complicanze post chirurgiche 2) evidenziare l'eventuale progressione di malattia 3) promuovere l'aderenza a programmi di screening previsti dal Servizio Sanitario Regionale.

- 1) E' opportuno un controllo della creatinina con stima GFR e un esame delle urine (con valutazione peso specifico e sedimento) dopo 4-8 settimane dall'intervento; ulteriori controlli periodici sono indicati a cadenza variabile, e soprattutto in pazienti che hanno presentato alterazioni della funzionalità renale nel pre o post operatorio.
- 2) Seppur rare, le recidive locali dopo nefrectomia parziale/o radicale, o dopo interventi crio/termoablativi, come pure le eventuali masse renali controlaterali possono giovare di chirurgia curativa se diagnosticate in fase precoce. Nel caso di masse piccole dimensioni possono essere riproposti approcci nephron sparing, permettendo di mantenere una sufficiente funzione d'organo residua. Anche la recidiva locale dopo nefrectomia può essere suscettibile di asportazione

chirurgica. Una diagnosi precoce di malattia metastatica permette di evidenziare lesioni a distanza potenzialmente resecabili; permette inoltre di instaurare trattamenti sistemici in fase di basso carico di malattia (migliore PS del paziente, minor rischio di complicanze, maggiori possibilità terapeutiche), anche se non esiste dimostrazione di impatto sulla sopravvivenza globale.

- 3) Il numero di secondi tumori riscontrati nei pazienti lungo sopravvivenza dopo trattamento per una prima neoplasia è in aumento, pertanto è auspicabile invitare questi pazienti a seguire stili di vita sani e aderire ai programmi di screening riconosciuti.

Non vi è un consenso riguardo il tipo di accertamenti, 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 RX torace e l'ecografia addominale sono esami alternativi, però 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. I pazienti trattati con crio/termo ablazione vengono monitorati più intensamente anche se con caratteristiche a basso rischio, per il maggior rischio di recidiva locale.

Il follow-up del paziente sottoposto a trattamento chirurgico con intento curativo è eseguito dall'urologo in collaborazione con il medico di medicina generale. E' indicato coinvolgere il nefrologo in caso di insufficienza renale.

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

NOTA 7. TERAPIA ABLATIVA

La terapia ablativa (radiofrequenza o crioterapia) rappresenta un approccio alternativo per i pazienti con neoplasia renale cT1. Non c'è consenso ancora sui criteri di selezione dei pazienti. A causa di un numero maggiore di recidive locali rispetto alla chirurgia viene proposta principalmente a pazienti con comorbidità (spesso anziani) che rendono controindicata la chirurgia nephron sparing, a pazienti con precedenti chirurgie renali, a pazienti monorene o nei trapiantati renali.

Dati più recenti e non ancora considerati nelle linee guida riportano un tasso di recidiva locale nei pazienti criotrattati per neoplasia renale cT1 (< 7 cm) sovrapponibili a quelli sottoposti ad intervento chirurgico di enucleoresezione ([Allegato 9](#)).

Alla luce dei dati più recenti pertanto sono necessari ulteriori studi con follow up a lungo termine per definire i criteri di selezione ed i risultati oncologici. E' auspicabile che la terapia ablativa sia proposta solo nell'ambito di studi controllati. Tutte le terapie ablative dovrebbero essere precedute da biopsie al fine di confermare la natura neoplastica della lesione trattata ([Allegato 3](#)).

NOTA 8. SORVEGLIANZA ATTIVA

La sorveglianza attiva è una forma di gestione del trattamento per il tumore renale di piccole dimensioni localizzato. In genere i piccoli tumori renali tendono ad accrescersi lentamente e raramente hanno potenziale metastatico. La Sorveglianza può essere raccomandata nei casi in cui la chirurgia non rappresenta l'opzione di trattamento ideale e se il tumore ha un diametro inferiore ai 4 cm. I motivi che possono indurre l'urologo a scegliere un protocollo di Sorveglianza sono le caratteristiche del paziente, quali l'età molto avanzata o la presenza di comorbilità tali da controindicare un intervento chirurgico. Durante la sorveglianza viene attuato un monitoraggio seriato del tumore al fine di identificarne precocemente l'eventuale crescita e conseguentemente di permettere l'eventuale scelta di un altro trattamento più aggressivo. L'imaging richiesto per il monitoraggio è rappresentato solitamente dall'ecografia o da TC/RM dell'addome per valutare e monitorare l'accrescimento del tumore e le modifiche della vascolarizzazione. I controlli dovranno essere eseguiti ogni 4-6 mesi nel primo anno dalla diagnosi; negli anni successivi sono previsti controlli ogni 6-12 mesi a giudizio clinico. In caso di progressione clinica è consigliabile riconsiderare il trattamento.

NOTA 9. VISITA ONCOLOGICA E PRESA IN CARICO DELLA MALATTIA METASTATICA

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 sviluppino 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) 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.

1. Performance status secondo Karnofsky uguale o inferiore a 80,
2. Tempo intercorso fra diagnosi e comparsa di metastasi inferiore a 12 mesi,
3. Ipercalcemia (calcemia corretta su livelli di albumina),
4. Anemia (emoglobina inferiore al valore normale),
5. Neutrofilia (neutrofili superiori al valore normale),
6. 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 (Heng D., et al J Clin Oncol 2010). 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 (Ko J., et al. J Clin Oncol 2014).

NOTA 10. STADIAZIONE DELLA MALATTIA AVANZATA

Per la stadiazione del carcinoma renale avanzato si fa ricorso generalmente alla TAC torace e addome con mdc + emocromo con funzione epatica e renale completa e ionemia (compreso calcio), LDH, esame urine, albumina e fosfatasi alcalina. E' sempre auspicabile attuare misure di prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto iodato (Allegato 1). In caso di sintomi specifici possono essere eseguite la TC cerebrale e la scintigrafia ossea. La Risonanza Magnetica può essere utile per lo studio di secondo livello dell'addome, dell'encefalo e della colonna vertebrale. La PET/TAC con fluoro-deossiglucosio non è generalmente indicata in quanto la sensibilità di questo esame è bassa nel tumore renale, anche se la captazione metabolica può essere elevata nelle forme aggressive con differenziazione sarcomatoide.

NOTA 11. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

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).

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.

Il gruppo multidisciplinare per il tumore renale è composto principalmente da Urologo, Oncologo, Radiologo e Anatomo-patologo, ma potranno essere coinvolti su specifici casi clinici anche l'Oncologo Radioterapista, il Medico Nucleare, lo Specialista di Cure Palliative e di Terapia del Dolore, il Radiologo Interventista, lo Psico-oncologo nonché altri Specialisti. E' fortemente auspicabile la presenza di un Case Manager che registri i casi discussi e le decisioni prese in modo condiviso. Lo Specialista che ha in carico il paziente si farà poi carico di comunicargli l'esito della discussione multidisciplinare.

Per il tumore renale si ritiene che la numerosità della casistica non consenta di prevedere riunioni periodiche dedicate. È fortemente auspicabile invece che ci sia comunque un gruppo multidisciplinare (ad esempio gruppo di patologia urogenitale) che si riunisce regolarmente e a cui si possa fare riferimento per la discussione di pazienti selezionati con carcinoma renale, che hanno generalmente

le seguenti caratteristiche:

- Pazienti metastatico alla diagnosi candidabile a nefrectomia citoreduttiva,
- Pazienti con recidiva singola o comunque oligometastatica,
- Pazienti che durante terapie sistemiche mostrino progressione in una singola lesione (oligo-progressione),
- Pazienti con complicanze locali sintomatiche.

NOTA 12. CHIRURGIA NELLA MALATTIA AVANZATA

Nefrectomia nella malattia avanzata

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 (32), 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 iniziare un trattamento sistemico (previa biopsia) 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.

Metastasectomia

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. La metastasectomia è particolarmente indicata in caso di recidiva singola a lunga distanza dalla nefrectomia. Nel caso in cui la metastasectomia consenta di raggiungere la remissione completa di malattia, non è generalmente indicato proseguire con le terapie sistemiche.

NOTA 13. BIOPSIA A SCOPO DIAGNOSTICO

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 (a cellule chiare vs papillare o altra istologia). La biopsia può riguardare sia il rene sia altre sedi, in particolare il polmone o il fegato o linfonodi. In presenza di una pregressa diagnosi istologica di carcinoma renale (sul tumore renale primitivo o su una metastasi), una nuova biopsia per conferma di recidiva viene raccomandata in caso di:

- Lungo intervallo libero dalla nefrectomia (> 1 anno),

- Fattori di rischio favorevoli della neoplasia primitiva (T< 4 cm, Grado di Furhman 1),
- Lesione aggredibile per biopsia con accettabile rischio di complicità (polmone, linfonodo, fegato),
- Sospetto clinico di seconda neoplasia (aspetto radiologico, anamnesi, marcatori circolanti).

NOTA 14. TERAPIA MEDICA DELLA MALATTIA AVANZATA

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, sorafenib, axitinib) oppure l'm-TOR inibitore everolimus. 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 è prevedibile nei prossimi anni l'ingresso dei nuovi farmaci immunologici anti PD1 o PD-L1.

La scelta del trattamento (tipo di farmaco, ed eventualmente altre terapie) viene stabilito in base a:

- andamento ed estensione della malattia metastatica,
- caratteristiche istologiche e molecolari di malattia,
- classe prognostica di Heng (oppure secondo il modello precedente di Motzer),
- 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.

Attesa terapeutica

Poiché 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 ed iniziare un trattamento solo in caso di conclamata progressione. 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 (*Allegato 10*) è il seguente (Febbraio 2016)

Terapie adiuvanti (post-intervento)		Nessuna	
Terapie neo-adiuvanti (pre-intervento)		In casi selezionati in cui si presume che una riduzione dimensionale possa favorire la radicalità chirurgica: sunitinib o pazopanib per 3-6 mesi (stop 1 settimana prima dell'intervento).	
Malattia avanzata	Classe di Rischio	Precedente trattamento	Opzioni di trattamento
Prima linea	Basso o intermedio	nessuno	-Sunitinib*, Pazopanib*, Bevacizumab + interferone
	Alto rischio	nessuno	Sunitinib, Pazopanib, Temsirolimus, solo Terapie di supporto
Seconda linea	Basso o intermedio	Sunitinib	-axitinib**, Everolimus**, Sorafenib
		Pazopanib	-Everolimus**, sunitinib**, sorafenib**
		Sorafenib	-Everolimus, sunitinib
		Bevacizumab + IFN	-Sunitinib, Sorafenib
		Temsirolimus	-Sunitinib, Sorafenib
	Alto rischio (raramente candidabili a seconda linea di trattamento)	Sunitinib	-Everolimus
	Temsirolimus	-Sunitinib	
Terza linea	Selezionati pazienti possono ricevere una terza o ulteriore linea di trattamento in base a condizioni generali, farmaci disponibili o eventuali studi clinici.		
Istol. rare	In presenza di istotipo con estesa componente sarcomatoide, valutare l'utilizzo in seconda linea di gemcitabina o antracicline. Nei carcinomi dei dotti collettori (tumore del Bellini) valutare l'utilizzo di cisplatino e gemcitabina o antracicline.		

- *Sunitinib viene generalmente preferito per pazienti con istologia non a cellule chiare, con epatopatia lieve o con lesioni cerebrali; Pazopanib viene generalmente preferito nei pazienti con pre-esistente astenia, con ridotta riserva midollare, chi lavora con le mani o ha patologie del cavo orale.
- ** Everolimus viene preferito nei pazienti con ipertensione incontrollata, problematiche cardiologiche, componente non a cellule chiare, rischi emorragici; Axitinib (solo dopo sunitinib) o Sorafenib (dopo pazopanib o sunitinib) vengono invece preferiti in caso di diabete, ipertrigliceridemia, infezioni, estesa malattia polmonare.

Fattori Prognostici e Predittivi

Al momento non sono disponibili fattori validati bioumorali o biomolecolari predittivi di risposta ai trattamenti con inibitori tirosin-chinasici o mTOR inibitori. Svariati studi condotti su polimorfismi genetici di geni implicati nei pathways angiogenetici (recettore VEGFR, Interleuchina 8 e altri) e nel metabolismo di questi farmaci (citocromi p450 e altri) hanno dato risultati a volte significativi e altre volte non informativi, pertanto il loro utilizzo nella pratica clinica non è raccomandato.

Prevenzione della tossicità

Poiché svariate analisi retrospettive e prospettive hanno dimostrato che il mantenimento di una adeguata intensità di dose e durata del trattamento correla con un maggiore beneficio clinico, è auspicabile educare adeguatamente il paziente sulla prevenzione e precoce trattamento degli effetti collaterali (ipertensione, mucosite orale e genitale, hand and foot skin reaction, diarrea, astenia, ipotiroidismo, etc) al fine di evitare tossicità gravi e limitare la compromissione della qualità di vita. Particolare attenzione deve essere rivolta alla prevenzione delle interazioni farmacologiche (principalmente a livello del citocromo p450 3A4).

Valutazione Cardiologica: in relazione alle possibile insorgenza di complicanze cardiovascolari causate dai farmaci utilizzati per il trattamento del tumore renale metastatico, è indispensabile sottoporre i pazienti ad una valutazione del rischio cardiologico ed ECG, seguiti da eventuale ecocardiogramma e visita cardiologica specialistica all'inizio del trattamento, soprattutto se si tratta di pazienti anziani e/o quelli con precedenti eventi cardiologici (ipertensione poco controllata, aritmie, cardiopatia ischemica, vasculopatia periferica o cerebrale). Frequenza e modalità delle successive rivalutazioni cardiologiche e strumentali andranno valutate in base al decorso clinico.

Valutazione endocrinologica, diabetologica, nefrologica e pneumologica: poiché il trattamento con sunitinib e altri TKI si può associare a compromissione della funzione tiroidea e proteinuria, mentre gli mTOR inibitori possono causare iperglicemia, disturbi dei lipidi plasmatici e polmonite interstiziale, può essere necessario ricorrere a consulenza specialistica endocrinologica, diabetologica nefrologica e pneumologica in relazione all'andamento clinico del paziente e delle sue comorbidità oltre che alla durata dei trattamenti oncologici sistemici e della risposta ottenuta. Ulteriori consulenze specialistiche potranno rendersi necessarie per la prevenzione e trattamento delle tossicità dei trattamenti sistemici.

Pazienti di età superiore ai 70 anni

E' opportuno eseguire la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), attraverso la quale è possibile definire in modo più completo lo stato di salute del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alla comorbidità associata.

Pazienti affetti da Sindrome di Von Hippel Lindau e altre sindromi ereditarie: richiedono una presa in carico multispecialistica, in relazione al possibile coinvolgimento di svariati organi (retina, sistema nervoso centrale, rene, pancreas, surreni, etc), ed alle necessità di counselling genetico e monitoraggio clinico a lungo termine ([Allegato 6](#)).

NOTA 15. CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo una precoce integrazione delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita. Le cure simultanee trovano indicazione in presenza di malattia metastatica quando l'obiettivo non è la guarigione ma la qualità della vita. I malati da avviare ad un programma di cure simultanee rispondono ai seguenti criteri: malattia avanzata, terapie antitumorali in corso, presenza di quadri clinici complessi, quali dolore, dispnea, trombosi dei grossi vasi, linfostasi con edema e trasudato, "Pelvi congelata", fratture scheletriche, malnutrizione, distress psicologico, necessità di ricevere cure continuative, comorbidità gravi.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, al fine di facilitare il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

La continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantita dal MMG e dalla rete territoriale delle cure palliative. Si raccomanda di garantire adeguato supporto psico-oncologico soprattutto ai pazienti che presentano: segni di ansia e depressione, difficoltà a comprendere prognosi, segni di conflitto con i familiari, scarsa compliance al trattamento.

NOTA 16. TERAPIE LOCO-REGIONALI NELLA MALATTIA AVANZATA

Pazienti con localizzazioni di malattia sintomatiche alle ossa o in altre sedi possono trarre beneficio da trattamenti locali come chirurgia ortopedica, radiofrequenza, crioterapia, embolizzazione, cementoplastica, termoablazione. La decisione di sottoporre i pazienti a questi trattamenti dovrebbe sempre essere condivisa a livello multidisciplinare soprattutto in relazione all'estensione di malattia, spettanza di vita del paziente e alternative terapeutiche disponibili.

NOTA 17. RADIOTERAPIA NELLA MALATTIA AVANZATA

Principali indicazioni alla radioterapia nella malattia avanzata sono le metastasi ossee e cerebrali, con o senza intervento chirurgico di metastasectomia, stabilizzazione vertebrale o procedure di radiologia interventistica. Nel caso di lesioni cerebrali, una opzione è rappresentata dalla radiochirurgia stereotassica, i cui criteri di applicazione principali sono rappresentati da

- Lesione singola o poche lesioni
- Lesione <3 cm
- Volume complessivo < 20cc
- Sede favorevole (lontano da tronco encefalico e chiasma per singole sessioni; se vicino a tali sedi eventuale utilizzo di radiochirurgia ipofrazionata)
- Basso carico di malattia sistemica (spettanza di vita > 4 mesi)

NOTA 18. TERAPIA DELLE METASTASI OSSEE

Qualora le lesioni scheletriche siano diffuse e sintomatiche è indicato l'utilizzo mensile di **Bisfosfonati** (acido zoledronico), in associazione a vitamina D, con periodico monitoraggio della funzione renale e della calcemia. E' auspicabile eseguire una Rx ortopantomografia basale e, se necessario, una valutazione odontoiatrica o maxillo-faciale (per escludere problemi dentari attivi e/o necessità di estrazioni o altri trattamenti odontoiatrici invasivi) al fine di prevenire l'osteonecrosi mandibolare. Pazienti con insufficienza renale oppure con effetti collaterali da acido zoledronico (febbre e dolori muscolari) possono essere trattati con **denosumab** ad iniezione sottocutanea mensile. La **radioterapia** può essere indicata a scopo palliativo (lesioni scheletriche dolenti o compressione midollare da localizzazioni vertebrali destruenti), inoltre possono essere indicati **trattamenti loco-regionali** (chirurgia ortopedia, termoablazione, embolizzazione, crioterapia, etc).

NOTA 19. RIVALUTAZIONE CLINICO/RADIOLOGICA

E' raccomandabile eseguire visita clinica a cadenza generalmente mensile durante le terapie oncologiche sistemiche, con controllo di emocromo, ionemia, funzionalità epatica e renale, esame urine oltre a monitoraggio della funzione tiroidea tramite TSH (durante TKI) e monitoraggio di glicemia e trigliceridi/colesterolo (durante mTOR inibitori). Gli esami radiologici (generalmente tac torace e addome con mdc) vengono ripetuti a cadenza di 3-6 mesi in base alla risposta ottenuta, all'andamento dei sintomi e del carico di malattia. La PET/TAC non viene raccomandata come esame routinario.

Negli studi clinici registrativi i farmaci antiangiogenici ed mTOR inibitori sono stati somministrati fino alla progressione o tossicità inaccettabile. Esistono però esperienze retrospettive che mostrano che in pazienti che raggiungono un prolungato controllo di malattia con questi farmaci è possibile effettuare anche un periodo di pausa terapeutica al fine di risparmiare gli effetti collaterali del trattamento senza apparente compromissione della prognosi a lungo termine. Alla successiva progressione viene generalmente ripreso lo stesso agente terapeutico precedente.

Invece alla progressione clinica o radiologica di malattia durante trattamento, la scelta se somministrare o meno ulteriori trattamenti di seconda o ulteriore linea terapeutica dipende dalle condizioni del paziente, gravità dei sintomi, nonché risposta e tossicità dei precedenti trattamenti.

NOTA 20. CURE PALLIATIVE

Intendiamo l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti in fase avanzata di malattia, nei quali la terapia antitumorale non trova indicazione, si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative territoriale, con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per attivare le cure palliative 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, con PS < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi. Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni dal decesso, o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo, quando questo non sia finalizzato a migliorare la qualità della vita del paziente.

La terapia antalgica di riferimento proposta al paziente è prevalentemente farmacologica (v. LG AIOM), mentre in rari casi, selezionati e specifici, può essere valutato un trattamento invasivo (neuromodulazione o neurolisi).

Al fine di coordinare al meglio gli interventi di palliazione, di supporto nutrizionale, psicologico o sociale al paziente ed i suoi familiari, deve essere attivato il Nucleo di Cure Palliative ad opera del Medico di Medicina Generale o su richiesta dello Specialista.

ALLEGATI

ALLEGATO 1 - PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA INDOTTA DA MEZZO DI CONTRASTO (CIN-CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY)

La CIN (nefropatia indotta da mezzo di contrasto) è una riduzione acuta della funzione renale che avviene a distanza di 24-48 ore dopo l'iniezione di mezzo di contrasto (MdC) iodato. E' auspicabile identificare i fattori di rischio e attuare le misure preventive più adeguate per prevenire questo danno iatrogeno.

1. Individuazione dei fattori di rischio e stratificazione del rischio

La funzionalità renale viene valutata tramite la GFR (volume di filtrazione glomerulare), stimata preferibilmente con la formula MDRD. Il valore della Cr (e GFR) dovrebbe essere ottenuto nei 3 mesi precedenti l'esecuzione di un esame radiologico con MdC in un paziente ambulatoriale stabile, mentre dovrebbe essere il più recente possibile nel paziente instabile o con problemi in evoluzione.

I principali fattori di rischio di CIN sono i seguenti

- Età > 70 aa,
- Patologie concomitanti (pre-esistente Insufficienza renale o rene solitario, Diabete Mellito, patologie cardiovascolari),
- Disidratazione o contrazione della volemia,
- Trapianto d'organo, Mieloma multiplo,
- Esposizione a farmaci potenzialmente nefrotossici (diuretici, amfotericina B, aminoglicosidi, FANS, immunosoppressori).

Livelli di Rischio di CIN

- GFR > 60 ml/min: il rischio di CIN è ritenuto minimo e non richiede profilassi né follow-up,
- GFR 30-60 ml/min: rischio basso-moderato,
- GFR < 30 ml/min: grave riduzione della funzione renale, il rischio di CIN è alto,
- GFR < 15 ml/min, end stage renal disease in terapia conservativa, pazienti in dialisi oppure pazienti in fase di recupero da Necrosi Tubulare Acuta, il rischio di CIN è alto.

2. Sospensione dei farmaci potenzialmente dannosi per la funzionalità renale

Si raccomanda quando possibile di evitare o sospendere i farmaci potenzialmente nefrotossici 48 ore prima della somministrazione di MdC iodato. In particolare, mentre alcuni farmaci (es. i FANS) possono essere sospesi senza problemi, per altri la decisione deve essere individualizzata valutata con attenzione eventualmente richiedendo consulenza specialistica (aminoglicosidi, vancomicina, diuretici, immunosoppressori ecc). Le biguanidi dovrebbero essere sospese al momento dell'esecuzione dell'esame e reintrodotte dopo almeno 48 ore e solo se la funzione renale rimane stabile.

3. Idratazione

L'idratazione riduce il rischio di CIN nei pazienti a rischio, e andrebbe preferibilmente eseguita con soluzione fisiologica (NaCl al 0.9%) alla velocità di 1-2 ml/kg/ora, iniziata almeno 2 ore prima. L'entità dell'idratazione deve considerare le condizioni cardiocircolatorie del paziente. Per bocca si raccomanda assunzione di 500 cc di acqua pari ad 1 bottiglietta il giorno prima e il mattino dell'esame. L'assunzione di liquidi dovrebbe essere proseguita nelle 24 ore seguenti l'esame.

4. Uso di farmaci protettori

Sono stati condotti numerosi trial sull'efficacia della N-Acetilcisteina (NAC) nella prevenzione della CIN con una generale inconsistenza di risultati. Nei pazienti ad alto rischio di CIN si può considerare l'utilizzo della NAC per bocca alle dosi di 500-1000 cc di acqua pari 1-2 bottigliette il giorno prima ed il giorno stesso dell'esame; non va però sospeso o spostato un esame per permettere la somministrazione di NAC. L'impiego di NAC in questo ambito terapeutico è comunque considerato "off-label" e richiede l'acquisizione del consenso informato del paziente. L'uso di altri farmaci per ridurre il rischio di CIN, non è al momento raccomandato. L'emodialisi e l'emofiltrazione per ridurre il rischio di CIN non sono raccomandate. Nei pazienti con IRC molto grave (GFR < 15ml/min) si consiglia la consulenza nefrologica per valutare la gestione pre- e post-somministrazione del MdC.

5. Controllo della funzione renale dopo MdC iodato

Nei pazienti a rischio più elevato di CIN si raccomanda di controllare la funzione renale (GFR) dopo 48-72 ore dalla somministrazione di MdC iodato.

Benko A, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. Can Assoc Radiol J. 2007; 58(2):79-87.

ALLEGATO 2 - CLASSIFICAZIONE BOSNIAK DELLE LESIONI CISTICHE RENALI

CATEGORIA BOSNIAK	CARATTERISTICHE	GESTIONE
I	Cisti renale semplice con parete lineare e senza setti, calcificazioni o componenti solide. Stessa densità dell'acqua. Assenza di enhancement dopo mdc	Benigna
II	Cisti benigna che contiene alcuni setti sottili. Piccole calcificazioni possono essere presenti nella parete o nei setti. Lesioni di diametro <3cm con margini netti senza enhancement	Benigna
IIF	Numero maggiore di setti, minimo enhancement della parete o dei setti. Minimo ispessimento della parete o dei setti. La cisti può contenere calcificazioni, che possono essere nodulari, senza enhancement. La categoria include cisti totalmente intrarenali, senza enhancement, di diametro => 3cm, generalmente a margini netti	Follow-up Alcune possono essere maligne
III	Masse cistiche indeterminate con pareti ispessite irregolari e setti con enhancement	Chirurgia o sorveglianza attiva Più del 50% sono maligne
IV	Chiaramente maligne contenenti componenti tissutali con enhancement	Chirurgia La maggior parte sono maligne

ALLEGATO 3 - LA BIOPSIA DELLE MASSE RENALI

Il ruolo della biopsia nell'inquadramento diagnostico delle masse renali è relativamente limitato in quanto solo in casi particolari è considerata utile o indispensabile per l'approccio terapeutico. Può essere eseguita sotto guida Ecografica o TC in base all'esperienza dell'operatore, alle caratteristiche fisiche del paziente, alla sede, alle dimensioni e alle caratteristiche di ecogenicità del tumore. Non esiste standardizzazione circa il numero dei prelievi da eseguire, la sede (evitare le aree centrali di necrosi) o la lunghezza dei frustoli (consigliati > 10mm).

Al momento le principali indicazioni alla biopsia di una neoformazione renale sono

- Masse renali radiologicamente indeterminate,
- Masse renali sospette per localizzazione metastatica di una neoplasia extrarenale nota,
- Piccole masse renali incidentali in pazienti candidabili a sorveglianza attiva o trattamenti alternativi alla chirurgia (età avanzata, comorbidità importanti...),
- Follow-up di tumori sottoposti a terapie ablative per escludere una eventuale recidiva,
- Neoplasie renali primitive metastatiche per decidere la terapia medica adeguata,
- Voluminose masse retroperitoneali non resecabili chirurgicamente,
- Linfadenomegalie ilari o periaortocavali suggestive di linfoma.

Controindicazione assoluta

Presenza di turbe coagulative gravi.

Controindicazione relativa

Malattia renale avanzata in pazienti non candidabili a terapia chirurgica o medica se non a scopo palliativo.

Il rischio di sanguinamento significativo è estremamente basso (0-1.4%). Il rischio sembrerebbe funzione di alcune variabili quali il diametro dell'ago (< 18G), la sede del tumore, il numero dei prelievi e l'esperienza dell'operatore (non esistono studi al riguardo).

Il rischio di "seeding" lungo il tramite bioptico è aneddotico con l'utilizzo di tecniche coassiali.

Volpe A et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. Eur Urol. 2012; 62(3):491-504.

Tsivian M, et al. Small renal mass biopsy-how, what and when: report from an international consensus panel. BJU Int 2014;113:854–63.

ALLEGATO 4 - STADIAZIONE TNM DEL CARCINOMA RENALE (esclusi tumori della pelvi e dell'uretere)

La stadiazione del carcinoma renale può essere clinica cTNM (basata su esami radiologici) oppure patologica pTNM dopo chirurgia, secondo la VII versione del sistema TNM elaborato dall'American Joint Committee on Cancer, 2010.

Tumore primario (T)	
Tx	Tumore primario non può essere definito
T0	Nessuna evidenza di tumore primario
T1	Tumore con dimensione maggiore uguale o inferiore a 7cm, limitato al rene
T1a	Tumore con dimensione maggiore uguale o inferiore a 4cm, limitato al rene
T1b	Tumore con dimensione maggiore superiore a 4cm ma non superiore a 7 cm, limitato al rene
T2	Tumore con dimensione maggiore superiore a 7cm, limitato al rene
T2a	Tumore con dimensione maggiore superiore a 7cm, 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, non nella ghiandola surrenalica omolaterale, non oltre 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

Linfonodi (L)	
Nx	Non valutabili i linfonodi regionali
N0	Non metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ad uno o più linfonodi regionali

Metastasi (M)	
Nx	Non valutabili le metastasi a distanza
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

GRUPPO	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 o T1 T3	N1 N0 o N1	M0 M0
IV	T4 Qualsiasi T	Qualsiasi N Qualsiasi N	M0 M1

ALLEGATO 5 - PADUA SCORE E RISCHIO DI COMPLICANZE OPERATORIE IN PAZIENTI CON CARCINOMA RENALE CANDIDABILI A CHIRURGIA CONSERVATIVA

Aspetti anatomici	Punteggio
Superiore/inferiore intermedio	1 2
Quota esofitica ≥50% <50% endofitica	1 2 3
Sede laterale mediale	1 2
Seno renale non coinvolto coinvolto	1 2
Sistema dei dotti collettori non coinvolto dislocato/infiltrato	1 2
Diametro del tumore (cm) ≤4 cm 4.1-7 cm >7 cm	1 2 3



Punteggio PADUA 6-7: basso rischio di complicazioni; 8-9 rischio intermedio, 10 e oltre: rischio alto

Ficarra V, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. Eur Urol 2009; 56(5):786-93.

ALLEGATO 6 - SINDROMI GENETICHE CON PREDISPOSIZIONE A TUMORE RENALE

Sono attualmente conosciute almeno 10 sindromi genetiche nelle quali vi è un'aumentata probabilità di sviluppare un carcinoma a cellule renali-RCC. Nella tabella vengono riportate le principali caratteristiche di queste condizioni, molto eterogenee sia dal punto di vista clinico che genetico.

SINDROME N° OMIM	FENOTIPO RENALE (macroscopico/istologico)	FREQUENZA di RCC e ETA' DI INSORGENZA	FENOTIPO EXTRARENALE	GENE LOCUS
VHL #193300	bilaterale multifocale Ca cell chiare cisti renali	25-45% Varie età, anche infantile	feocromocitoma, emangioblastoma cerebellare, angioma retinico, tumori sacco endolinfatico, cisti pancreatiche	VHL 3p25.3
Birt-Hogg-Dubè #135150	Bilaterale multifocale, vari istotipi (c. cromofobo 34%; oncocitoma 50%; cell chiare 9% o ibrido)	7-30% Media 48a	les cutanee (fibrofolliculomi, tricodiscomi, acrocordoni), cisti polmonari, pneumotorace	FLCN 17p11.2
Leiomiomatosi ereditaria con RCC #605839	Ca tubulopapillare, solido, micro cistico c. papillare tipo 2 o carcinoma dei dotti collettori	10-16% 44a, ma anche insorgenza precoce	leiomiomi cutanei (decine/ centinaia, tronco e/o arti) leiomiomi uterini multipli precoci (20a)	FH 1q42.3-q43
S. Paraganglioma tipo 4 #115310	Bilaterale o multifocale c. cell chiare o cromofobo	insorgenza precoce	Paraganglioma Feocromocitoma	SDHB 1p36.1-p35

Iperparatiroidismo tipo2 #145001	cisti amartomi t. Wilms	NON NOTA	Iperparatiroidismo (iperplasia o adenomi) fibromi ossificanti della mandibola	CDC73 1q25.3-q31
Sclerosi Tuberosa #191100	Angiomiolipomi Cisti, oncocitomi Ca cell chiare	60% 2-5%	Calcificazioni/tuberi SNC, epilessia, angiofibromi facciali, chiazze ipocromiche, rabdomiomi	TSC1, TSC2 9q34, 16p13
s. Cowden #158350	Ca papillare (tipo1 e 2) Cromofobo	35% 40 anni	Polipi intestinali, ca mammella, tiroide, utero	PTEN 10q23.31
RCC papillare ereditario #605074	Multifocale, bilaterale Ca papillare tipo 1 100-3400 tumori microscopici per rene	90% 20-70a	NO	MET 7q31
RCC cellule chiare #144700, #603046, *613253	Multifocale e/o bilaterale	<50a (media 45, range 18-79)	NO	(traslocazione familiare cr 3)

I geni identificati in queste sindromi hanno la caratteristica comune di essere in qualche modo coinvolti nei pathways metabolici cellulari dell'energia, del nutrimento, della sensibilità all'ipossia e alla carenza di ferro.

La conoscenza di questi pathway molecolari nelle forme sindromiche sta offrendo degli interessanti terreni di studio per la conoscenza della patogenesi e di sperimentazione per la terapia anche delle forme sporadiche.

ALLEGATO 7 - CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA DEI TUMORI RENALI E FATTORI PROGNOSTICI

In quest'ultimo decennio sono stati identificati alcuni nuovi istotipi (il carcinoma tubulocistico, il carcinoma a cellule renali associato a reni con malattia cistica acquisita, carcinoma a cellule renali chiare papillare, il carcinoma con traslocazione t (6;11), il carcinoma a cellule renali associato alla sindrome ereditaria caratterizzata da leiomiomatosi e RCC e il carcinoma a cellule renali deficiente di succinato deidrogenasi), che sono stati recentemente inseriti nella classificazione della WHO 2016 (vedi tabella).

L'istotipo rappresenta un importante fattore prognostico, infatti RCC papillare e cromofobo hanno una prognosi migliore, con minor rischio di metastasi, rispetto al RCC a cellule chiare mentre il carcinoma dei dotti collettori e il carcinoma renale midollare sono tumori estremamente aggressivi.

In merito alle nuove entità, il carcinoma tubulocistico, il carcinoma a cellule renali associato a reni con malattia cistica acquisita, carcinoma a cellule renali chiare papillare, il carcinoma con traslocazione t (6;11) e il carcinoma a cellule renali deficiente di succinato deidrogenasi mostrano un comportamento clinico per lo più indolente nella maggioranza dei casi mentre il carcinoma a cellule renali associato a leiomiomatosi risulta assai aggressivo.

Oltre l'istotipo, i fattori principali che influenzano la prognosi sono rappresentati dalle dimensioni della neoplasia, dal grading nucleolare, dalla presenza o meno di necrosi coagulativa, dall'invasione vascolare e dalla dedifferenziazione sarcomatoide.

Sebbene sino al 2013 il grading è stato attribuito secondo il sistema di Fuhrman, ISUP ha suggerito di utilizzare un nuovo sistema basato esclusivamente sulla prominenza nucleolare (grado 1: nucleolo inconspicuo o assente ad un ingrandimento di 40x, grado 2: nucleolo prominente ad un ingrandimento di 40x, grado 3: nucleolo prominente ad un ingrandimento di 10x e grado 4: pleomorfismo nucleare e/o aspetti di differenziazione sarcomatoide/rabdoide) applicandolo esclusivamente al RCC a cellule chiare e RCC papillare.

Questo sistema si è dimostrato meglio stratificare da un punto di vista prognostico sia il carcinoma a cellule chiare renali sia il carcinoma a cellule renali papillare.

Il grading sec ISUP è stato assunto come tale dal WHO 2016 (gradind sec WHO/ISUP).

Infine, la necrosi coagulativa ha un significato prognostico chiaramente dimostrato nel RCC a cellule chiare mentre è controverso per gli altri istotipi.

Classificazione delle neoplasie a cellule renali (WHO 2016)

• Carcinoma a cellule chiare renali	8310/3
• Neoplasia renale cistica multiloculare a basso potenziale di malignità	8316/1*
• Carcinoma a cellule renali papillare	8260/3
• Carcinoma cellule renali associato a sindrome ereditaria con leiomiomatosi e carcinoma a cellule renali	8311/3*
• Carcinoma a cellule renali cromofobo	8317/3
• Carcinoma dei dotti collettori	8319/3
• Carcinoma midollare renale	8510/3*
• Carcinoma a cellule renali con traslocazione (MiT family translocation)	8311/3*
• Carcinoma a cellule renali deficiente di succinato-deidrogenasi	
• Carcinoma mucinoso, tubulare e a cellule fusate	8480/3*
• Carcinoma a cellule renali tubulocistico	8316/3
• Carcinoma a cellule renali associato a malattia cistica acquisita	8316/3
• Carcinoma a cellule renali chiare papillare (cd clear cell papillary renal cell carcinoma)	8323/1
• Adenoma papillare	8260/0
• Oncocitoma	8290/0
• ICD/O con /0 sono codificati i tumori benigni, con /1 i tumori con comportamento incerto, con /3 i tumori maligni	

ALLEGATO 8 - MODELLI PREDITTIVI PER LA PROGnosi DEL CARCINOMA RENALE LOCALIZZATO E/O METASTATICO

Sono stati proposti diversi modelli matematici con lo scopo di predire il rischio di progressione/recidiva della neoplasia in pazienti sia con tumore localizzato che metastatico. Alcuni di questi si basano su dati clinici, altri su variabili patologiche, altri ancora li utilizzano in combinazione.

Le variabili cliniche più frequentemente inserite in tali modelli sono l'età, il sesso, i sintomi e lo stadio clinico secondo la classificazione TNM mentre quelle patologiche maggiormente rilevanti sono l'istotipo, la dimensione della neoplasia, il grading nucleare e la presenza/ assenza della necrosi coagulativa.

Sistema	Stadio	Tipo istologico	Variabili	Endpoints	Validazione esterna
Nomogramma Kattan (MSKCC)	Tutti	Cellule chiare Papillare Cromofobo	Sintomi Tipo istologico Dimensioni	Disease-free survival (DFS)	SI
UCLA Integrated Staging System - UISS	Tutti	tutti	Grado Performance Status ECOG	Overall Survival (OS) Cancer-specific Survival (CSS)	SI
Stage, Size, Grade and Necrosis-SSGN (Leibovich score)	NOMO Tutti	Cellule chiare	Dimensioni Grado Necrosi	Disease-free survival (DFS) Cancer-specific survival (CSS)	SI
Nomogramma Sorbellini (MSKCC)	Tutti	Cellule chiare	Dimensioni Grado Necrosi Invasione vascolare Sintomi	Disease-free survival (DFS)	SI
Karakiewicz	Tutti	Tutti	Dimensioni	Cancer-specific survival (CSS)	SI

ALLEGATO 9 - CRIOTERAPIA NELLE PICCOLE MASSE RENALI (cT1)

La crioterapia sfrutta l'effetto Joule-Thomson mediante il rapido raffreddamento, regolato dall'Argon, di criosonde posizionate per via percutanea o laparoscopica all'interno della lesione, determinandone la necrosi cellulare sia per danno diretto che indiretto tramite alterazioni della microvascolarizzazione.

Selezione dei pazienti

Allo stato attuale la crioterapia viene proposta a quei pazienti con controindicazioni ad intervento chirurgico di enucleo-resezione per comorbidità gravi o per precedenti e complesse chirurgie renali, portatori di reni trapiantati o per scelta del paziente stesso nell'ambito di studi controllati. E' sempre raccomandato eseguire una biopsia renale prima del trattamento ablativo.

Complicanze

Il tasso di complicanze varia nelle varie serie pubblicate dal 7.8% al 20% (nella percutanea dal 7.8 al 12.9% e nella laparoscopica dal 15 al 20%). Il tasso di complicanze importanti (Clavien >3) è tra lo 0 ed il 9%. I fattori predittivi di complicanze durante il trattamento possono essere tumore correlati (diametro della massa e posizione centrale) o paziente correlati (storia di IMA e diabete complicato)

Risultati Funzionali

Il declino della funzionalità renale dopo crioterapia è lo stesso della chirurgia conservativa.

Risultati oncologici

L'efficacia del trattamento va intesa come assenza di recidiva ai successivi controlli (eseguibili con TC, RM o Ecografia con mezzo di contrasto). I vari studi presenti in letteratura hanno un tasso di recidive che va dal 3 al 13%. I lavori più datati hanno un tasso di recidive maggiore rispetto a quelli pubblicati recentemente. La Mayo Clinic nel 2014 ha confrontato un consistente gruppo di pazienti sottoposti a crioterapia percutanea con uno di sottoposti ad enucleo-resezione per neoplasia renale (dimostrata alla biopsia) cT1a ed ha osservato al follow up a 5 anni lo stesso tasso di recidiva locale. L'opzione terapeutica maggiormente utilizzata nelle recidive locali è una seconda seduta di crioterapia .

E' attivo un Registro Regionale delle procedure di crioterapia per il carcinoma renale.

Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. Urology 2013; 81:775–80.

Schmit GD, Atwell TD, Leibovich BC, et al. Percutaneous cryoablation of anterior renal masses: technique, efficacy, and safety. AJR Am J Roentgenol 2010; 195:1418–22.

ALLEGATO 10 - SCHEMI TERAPEUTICI PER IL CARCINOMA RENALE AVANZATO

FARMACO	DOSE-SOMMINISTRAZIONE	FREQUENZA
Sunitinib	50mg /die dose unica x 28 gg	4 settimane di terapia seguite da 2 settimane di pausa, 1 ciclo= 42 giorni
Pazopanib	800mg dose unica giornaliera (a digiuno)	continuativamente 1 ciclo=28 giorni
Sorafenib	800 mg, suddivisi in 2 dosi giornaliere (a digiuno)	continuativamente 1 ciclo=28 giorni
Axitinib	5 mg in 2 dosi giornaliere (massimo 10 mg x 2)	continuativamente 1 ciclo=28 giorni
Everolimus	10mg unica dose giornaliera	continuativamente 1 ciclo=28 giorni
Bevacizumab + Interferone alfa	10mg/kg endovena ogni 14 giorni 9 MU im per 3 giorni alla settimana	2 dosi in 28 giorni 12 dosi in 28 giorni, 1 ciclo=28 giorni
Temsirolimus	25 mg ev ogni 7 giorni	4 dosi in 28 giorni, 1 ciclo=28 giorni

NB: In base alla tolleranza, possono essere necessarie riduzioni di dosaggio (vedi scheda tecnica) e/o pause terapeutiche di qualche giorno.

INDICATORI

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. Intervento chirurgico per TM rene	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	≥ 30 casi annui	Qualità della chirurgia
2. % di pazienti con una TC o RM addome entro 60 giorni dall'intervento	Stadiazione	Parere degli esperti	≥ 90%	Adeguatezza stadiazione pre-intervento
3. Tempo d'attesa per l'intervento chirurgico < 30 giorni	Trattamento	Parere degli esperti	≥ 90%	Riduzione tempi d'attesa intervento chirurgico
4. Tempo refertazione esami istologico ≤ 20 giorni	Diagnosi patologica	Parere degli esperti	≥ 90%	Accesso alle cure
5. % di pazienti che hanno avuto un trattamento di chirurgia conservativa rispetto a quelli che hanno avuto un trattamento di chirurgia radicale	Trattamento	Parere degli esperti	≥ 40%	Qualità della chirurgia
6. % pazienti che hanno avuto un ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	≤ 10 %	Qualità della chirurgia
7. Durata media degenza dopo l'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	≤ 7 giorni	Qualità del primo intervento
8. % di pazienti in terapia farmacologica per malattia avanzata che eseguono PET/TAC	Trattamento oncologico	Parere di esperti e linee guida	< 10%	Appropriatezza diagnostica
9. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
10. % pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
11. % di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita