



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	PDTA 10
CARCINOMA del RENE	Rev. 0 del 20/08/2018 Pagina 1 di 19

ITER EMISSIONE	U. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Matteo Balzarro	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Vincenzo Lacola	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Giovanni Novella	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Stefano Zecchini Antonioli	
	UOC Urologia	Dirigente Medico	Dott. Antonio Benito Porcaro	
	UOC Anatomia Patologica	Dirigente Medico	Prof. Matteo Brunelli	
	UOC Oncologia	Dirigente Medico	Dott. Roberto Iacovelli	
	UOC Nefrologia e Dialisi	Dirigente Medico	Dott. Gianluigi Zaza	
	UOC Radioterapia	Dirigente Medico	Dott. Mario Romano	
	UOC Urologia	Direttore	Prof. Walter Artibani	
VERIFICA	UOC Anatomia Patologica	Direttore	Prof. Aldo Scarpa	
	UOC Oncologia	Direttore	Prof. Giampaolo Tortora	
	UOC Nefrologia e Dialisi	Direttore	Prof. Antonio Lupo	
	UOC Radioterapia	Direttore	Dott. Renzo Mazzarotto	
	UOC Urologia	Direttore	Prof. Walter Artibani	
	UOC Laboratorio Analisi	Direttore	Prof. Giuseppe Lippi	
	DAI Patologia e Diagnostica	Direttore	Dott.ssa Stefania Montemezzi	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Dirigente Medico	Dr. Alessandro Maria Lomeo	
	Risk Management	Risk Manager	Dott. Stefano Tardivo	
	UOC Direzione delle Professioni Sanitarie	Responsabile	Dott.ssa Elisabetta Allegrini	
	Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera	Direttore	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Chiara Bovo	
DATI GESTIONE DOCUMENTO				
NOME FILE		PDTA 10 CARCINOMA del RENE		
DATA PRIMA APPLICAZIONE		20/08/2018		
DISTRIBUZIONE		Controllata ☒ Non Controllata ☐		

0. Indice	Pag.
1. Oggetto e obiettivi	2
2. Campo di applicazione	3
3. Gruppo / Team	4
4. Contenuto	5
5. Indicatori	18
6. Analisi del Rischio	18
7. Comunicazione	19
8. Revisione periodica	19
9. Sigle e definizioni	19
10. Documenti di riferimento e Bibliografia	19



1. OGGETTO e OBIETTIVI del PDTA

1.1 Premessa

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 della Giunta Regionale 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 del PDTA Regionale è stato 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 del PDTA Regionale e Aziendale 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.

1.2 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.

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.

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.



1.3 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.

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.

2. CAMPO di APPLICAZIONE

2.1 Ambiti di applicazione

La Regione Veneto con Delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 ha istituito la Rete Oncologica del Veneto e con Decreto n. 114 del 24 ottobre 2016 ha approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da carcinoma del rene. Il presente documento si applica nelle Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona coinvolte nella diagnosi e trattamento del carcinoma del rene.

Le informazioni contenute nel presente documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Inoltre sarà opportuno che il Gruppo di Lavoro contestualizzi, quanto contenuto nel PDTA regionale, nel Sistema Gestione Qualità della propria Unità Operativa di appartenenza attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.).

2.2 Livelli assistenziali interessati

Ricovero Ordinario e/o Day Hospital/Surgery, Day Service, Ambulatoriale.

2.3 Criteri di inclusione

Pazienti con età $\geq$ a 18 anni con diagnosi di carcinoma del rene.

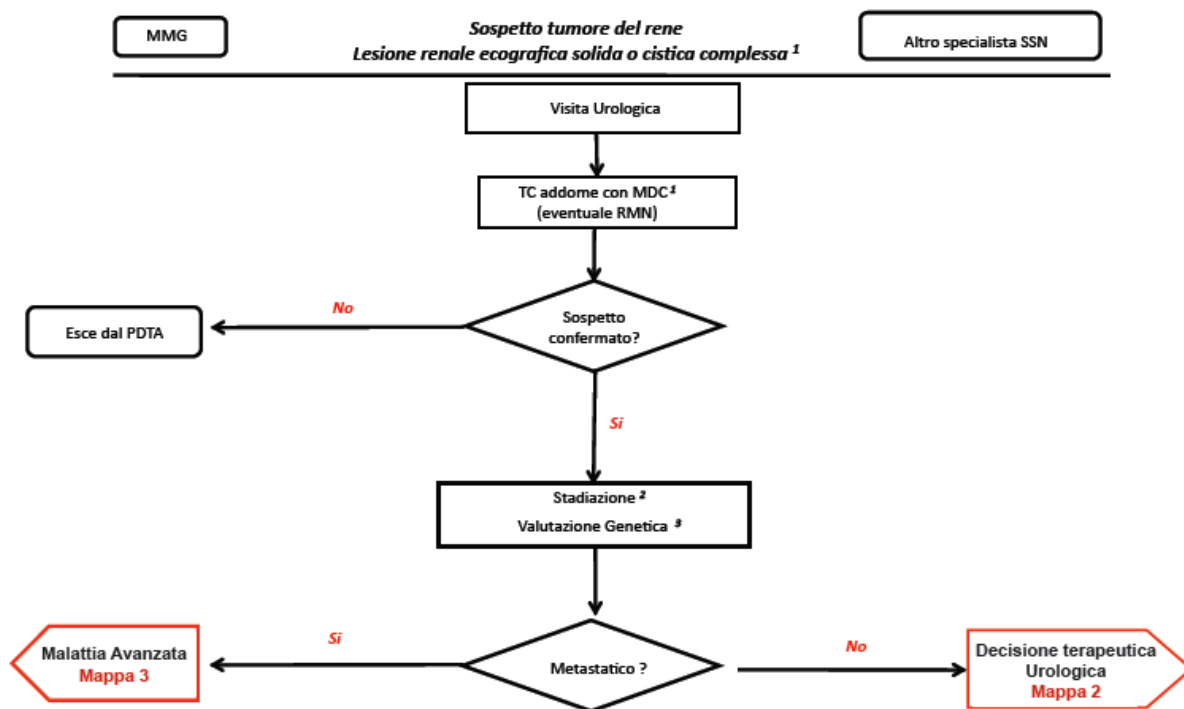


3. GRUPPO / TEAM

RUOLO nel PDTA	NOME e COGNOME	QUALIFICA	E.O. di APPARTENENZA
Coordinatore AOUI Vr Coordinatore Gruppo di Lavoro Regionale PDTA Rene	Prof. Walter Artibani	Direttore	UOC Urologia
Componente Interno	Dott.ssa Chiara Bovo	Direttore	Direzione Sanitaria
Componente Interno	Prof. Aldo Scarpa	Direttore	UOC Anatomia Patologica
Componente Interno	Prof. Giampaolo Tortora	Direttore	UOC Oncologia
Componente Interno	Prof. Antonio Lupo	Direttore	UOC Nefrologia e Dialisi
Componente Interno	Dott.ssa Stefania Montemezzi	Direttore	DAI Patologia e Diagnostica
Componente Interno	Prof. Giuseppe Lippi	Direttore	UOC Laboratorio Analisi
Componente Interno	Dott. Renzo Mazzarotto	Direttore	UOC Radioterapia
Componente Interno	Dott. Matteo Balzarro	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Interno	Dott. Vincenzo Lacola	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Interno	Dott. Giovanni Novella	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Interno	Dott. Stefano Zecchini Antonioli	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Interno	Dott. Antonio Benito Porcaro	Dirigente Medico	UOC Urologia
Componente Interno	Prof. Matteo Brunelli	Dirigente Medico	UOC Anatomia Patologica
Componente Interno	Dott. Roberto Iacovelli	Dirigente Medico	UOC Oncologia
Componente Interno	Dott. Gianluigi Zaza	Dirigente Medico	UOC Nefrologia e Dialisi
Componente Interno	Dott. Mario Romano	Dirigente Medico	UOC Radioterapia
Componente Interno	Dott. Stefano Tardivo	Dirigente Medico	Risk Management
Componente Interno	Dr. Alessandro Maria Lomeo	Dirigente Medico	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002

4. CONTENUTO

MAPPA 1



Mappa 1

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 distorsioni anatomiche 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.

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. La classificazione indica la gestione per ogni categoria.

Vista la grande accuratezza diagnostica dell'imaging, la biopsia 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, 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 morbidità. 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.



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. 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 (Consorzio-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.

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
- feocromocitoma, emangioblastoma, angioma retinico, cisti pancreatiche, paraganglioma
- formazioni cutanee (fibrofolliculomi, 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).

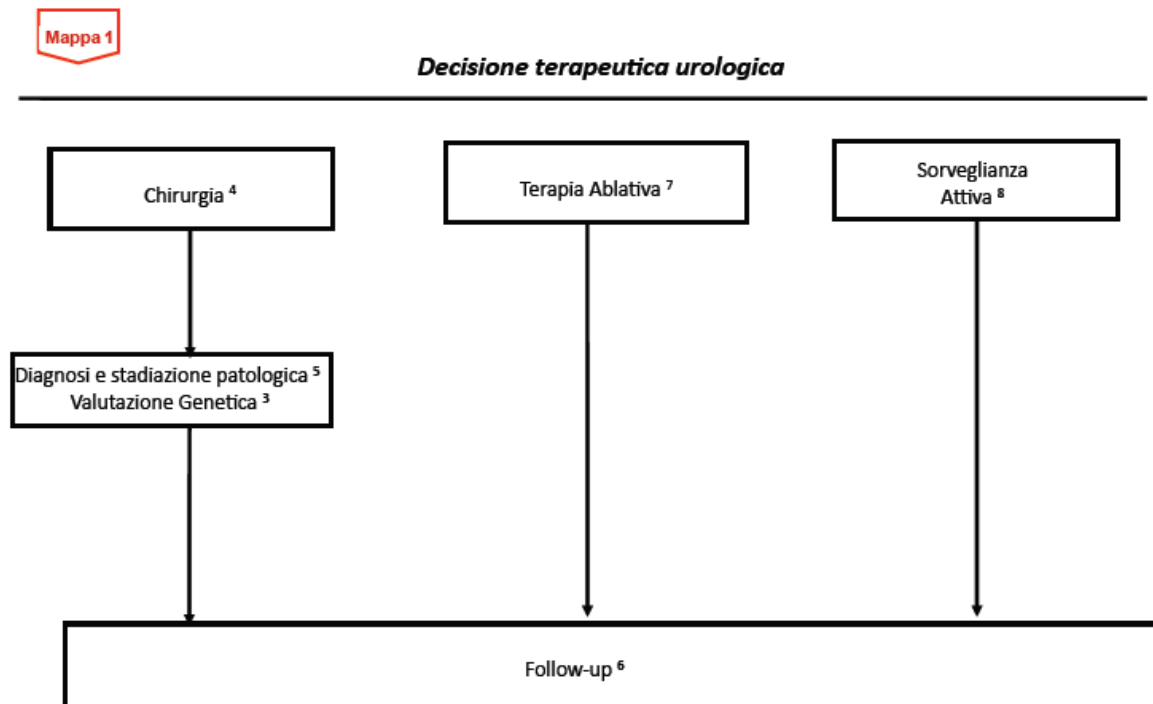
Il risultato del test viene sempre consegnato al paziente nell'ambito di un colloquio, nel corso del quale vengono discussi gli aspetti genetici e clinici dei risultati ottenuti e offerto il protocollo di sorveglianza adeguato alla classe di rischio identificata dal risultato degli accertamenti stessi.

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.

MAPPA 2



Mappa 2

NOTA 4. CHIRURGIA

Gli interventi chirurgici per tumore renale dovrebbero essere concentrati in reparti urologici. Il numero minimo auspicabile di interventi chirurgici (nefrectomie parziali + nefrectomie radicali) è di 30/anno per Unità operativa di Urologia.

La Nefrectomia Radicale consiste nell'asportazione chirurgica del rene neoplastico, con dissezione extrafasciale (esterna alla fascia di Gerota), con accesso primario al peduncolo vascolare e legatura e sezione dell'arteria renale alla emergenza.

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

La chirurgia Nephron Sparing consiste nell'asportazione della neoformazione preservando il restante parenchima renale: può essere una enucleo-resezione (asportazione della neoformazione con una rima di parenchima sano circostante), o una enucleazione (asportazione della neoformazione seguendo il piano di clivaggio della pseudo-capsula), o di una resezione polare o a cuneo (asportazione della neoformazione assieme a un polo renale o un cuneo di parenchima sano). Laddove si esegue chirurgia Nephron Sparing è necessaria la presenza di un radiologo interventista.

Nefrectomia Radicale versus Nephron Sparing Surgery (NSS)

- La NSS è preferibile rispetto alla nefrectomia radicale, ogniqualevolta 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 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 seconda 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. 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). Sono stati proposti svariati algoritmi prognostici basati su criteri clinico-patologici.

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 sopravvissuti 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/termoablazione 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.

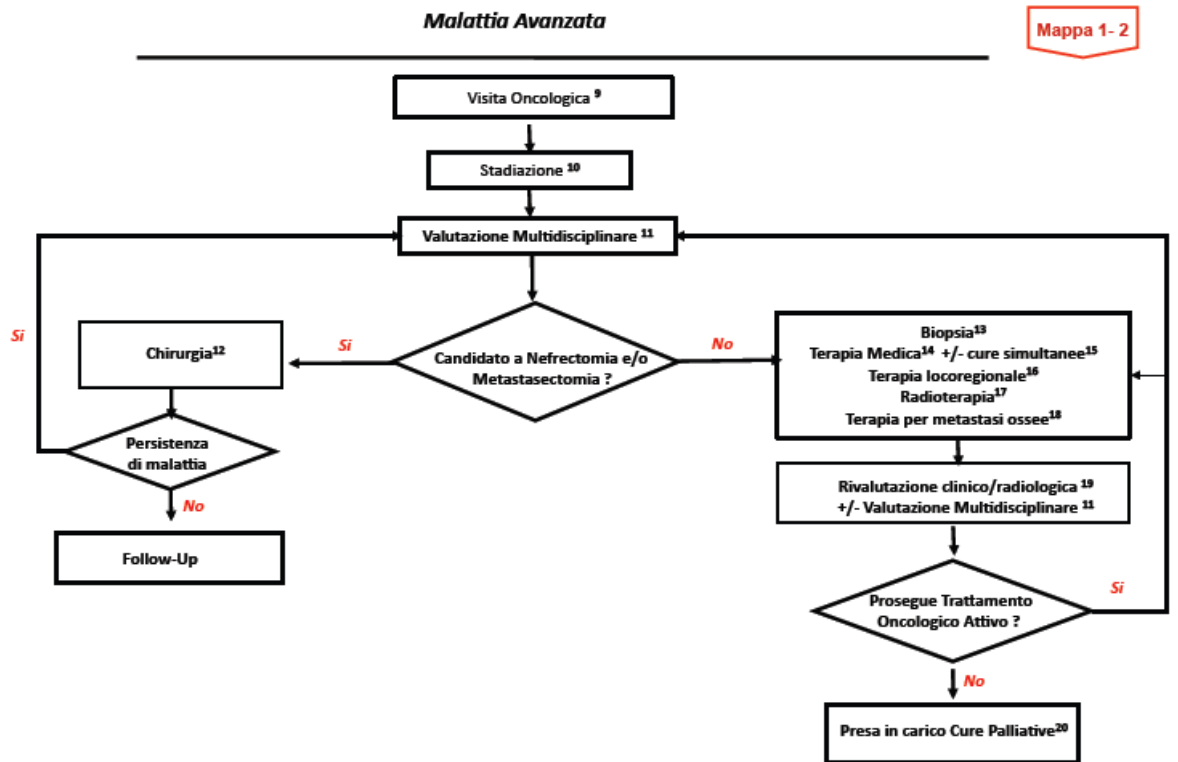
Dati più recenti e non ancora considerati nelle linee guida riportano un tasso di recidiva locale nei pazienti criotrattati per neoplasia renale cT1 (< 7 cm) sovrapponibili a quelli sottoposti ad intervento chirurgico di enucleoresezione.

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.

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 comorbidità 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.

MAPPA 3



Mappa 3

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 reseccabili 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 citoriduttiva,
- 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),
- Lesione aggredivibile per biopsia con accettabile rischio di complicanza (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.

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 prospettiche 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.

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, aspettanza 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 (aspettanza 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.

5. INDICATORI

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
Intervento chirurgico per TM rene	UOC Urologia	Annuale	≥ 30 casi annui
% di pazienti che hanno avuto un trattamento di chirurgia conservativa rispetto a quelli che hanno avuto un trattamento di chirurgia radicale	UOC Urologia	Annuale	≥ 40%
% pazienti che hanno avuto un ricovero entro 30 giorni dall'intervento	UOC Urologia	Annuale	≤ 10 %
Durata media degenza dopo l'intervento	UOC Urologia	Annuale	≤ 7 giorni

6. ANALISI DEL RISCHIO

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso centrali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA, se ritengono opportuno, potranno predisporre:

- documenti a supporto delle attività siano a valenza prescrittiva (es. procedure e istruzioni operative, protocolli, etc.), siano documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.);
- eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella IA 05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;
- indicatori.

Gli indicatori di esito potranno essere utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso audit.



7. COMUNICAZIONE

Portale aziendale AOUI - documentazione qualità aziendale.

8. RIESAME e REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del Protocollo aziendale sarà **triennale**, salvo necessità evidenziata ad es. da nuove evidenze scientifiche, adeguamento a normativa di riferimento, criticità etc. e da quanto riportato al punto 2.1 Ambiti di applicazione.

9. SIGLE e DEFINIZIONI

Non presenti.

10. DOCUMENTI di RIFERIMENTO e BIBLIOGRAFIA

- 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
- Consenso Informato per Chirurgia Renale (Nefrectomia Radicale, Nefrectomia Allargata e Nucleoresezione, Open o Laparoscopica o Laparoscopica Robot Assistita)
- Decreto n. 25 del 07.03.2017_Approvazione PDTA Regionale per i pazienti affetti da Tumore Prostatico