**TUMORE DEL RENE, LE PRINCIPALI TERAPIE**

Un team multidisciplinare costituito da urologo, oncologo, anatomopatologo, radiologo e altri specialisti a seconda delle problematiche emerse a causa della malattia (e/o delle relative terapie) elabora il piano di trattamento tenendo conto di vari fattori quali l’età e le condizioni generali del paziente, il tipo e lo stadio del tumore, la presenza di malattie concomitanti ed eventuali farmaci associati. I capisaldi della terapia del cancro del rene sono la chirurgia, le terapie a bersaglio molecolare e l’immunoterapia, mentre la chemioterapia e l’ormonoterapia hanno evidenziato scarsi risultati. La radioterapia è riservata al trattamento palliativo di particolari siti metastatici (secondari) di malattia (in particolare ossa e cervello).

**Chirurgia**

Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. Il trattamento di prima scelta per la malattia localizzata e localmente avanzata è la chirurgia, conservativa quando possibile. Tuttavia, anche nella fase metastatica il trattamento chirurgico potrebbe essere considerato una valida opzione terapeutica: alcuni studi hanno infatti dimostrato che l’asportazione del tumore primitivo migliora l’aspettativa di vita dei pazienti. L’asportazione del tumore renale primitivo anche in presenza di una malattia metastatica oggi si addice soprattutto ai pazienti in buone condizioni generali e senza altre controindicazioni all’intervento chirurgico. In alcuni casi è necessario rimuovere completamente il rene, in altri viene asportata solo una parte dell’organo.

**Nefrectomia radicale** (asportazione del rene, surrene, grasso perirenale, fascia del Gerota, linfonodi locoregionali). È possibile condurre una vita assolutamente normale anche con un rene solo, perché l’organo residuo è in grado di svolgere la funzione che condivideva con il rene malato.

**Nefrectomia semplice** (asportazione solo del rene).

**Nefrectomia parziale o enucleoresezione** (asportazione di una parte dell’organo che viene effettuata in caso di tumori di piccole dimensioni). È oggi il trattamento standard per le lesioni inferiori a 7 cm di diametro e si può prendere in considerazione in tutti i casi in cui è importante preservare il rene malato; ad esempio se è l’unico rimasto o se la funzionalità renale del paziente è già ridotta prima dell’intervento.

Di recente sono state sviluppate tecniche chirurgiche mini invasive che consentono una ridotta degenza in ospedale: possono essere sia laparoscopiche che robot-assistite. Queste tecniche hanno il vantaggio di lasciare una cicatrice molto piccola e, quindi, di garantire tempi di recupero più brevi.

La **chirurgia robotica** oggi rappresenta lo standard per la chirurgia conservativa (nefrectomia parziale), mentre la nefrectomia semplice ha come standard l’**approccio laparoscopico**. La chirurgia open (cioè a cielo aperto) o tradizionale trova ancora indicazione nei casi di coinvolgimento di organi o strutture contigui e nel trattamento della trombosi cavale neoplastica.

Oltre alla chirurgia possono essere utilizzate tecniche ablative che, mediante diverse fonti di energia, distruggono il tumore. Sono la crioablazione e la radiofrequenza che dovrebbero essere utilizzate con procedura percutanea (senza incisioni), in particolare in pazienti in cui non sia proponibile un intervento chirurgico per condizioni generali non ideali.

**Terapia a bersaglio molecolare**

Sono stati sviluppati nuovi farmaci per la terapia mirata, con lo scopo di colpire obiettivi precisi a livello cellulare, critici per la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali. I farmaci mirati efficaci nel trattamento del tumore del rene hanno un comune denominatore: svolgono un’azione “anti-angiogenica”, hanno cioè la capacità di inibire la formazione di nuovi vasi sanguigni. Questa azione interferisce con lo sviluppo del tumore che, per crescere, ha bisogno di ossigeno e di sangue e, dunque, di nuovi vasi sanguigni che lo irrorino.

L’azione di queste molecole mirate non è soltanto anti-angiogenica ma si esplica anche come inibizione della proliferazione cellulare. Per i pazienti con neoplasia in fase metastatica, i farmaci a bersaglio molecolare hanno permesso di allungare la sopravvivenza di oltre due anni.

A differenza degli altri farmaci oncologici disponibili per il trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC) in seconda linea, con meccanismo TKI (inibitori delle tirosin-chinasi) anti VEGFR (axitinib, sorafenib), cabozantinib presenta un meccanismo di inibizione multichinasica nuovo, inibendo diversi recettori tirosin-chinasici coinvolti nella crescita del tumore, nelle metastasi e nella angiogenesi (tra cui MET, AXL e VEGFRs).

In particolare cabozantinib è il primo e unico farmaco che ha evidenziato miglioramenti clinicamente significativi, in RCC in seconda linea, in uno studio di fase 3 nei parametri di efficacia più importanti: sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e tasso di risposta obiettiva (ORR).

Nei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato refrattario alle terapie anti-VEGFR si riscontra un *unmet medical need* correlato sia a resistenze primarie che secondarie ai trattamenti approvati. Oggi infatti, per produrre un significativo miglioramento della sopravvivenza, è necessaria una terapia mirata, oltre che sulle pathway angiogeniche VEGF, anche sui principali driver oncogenici e sui segnali coinvolti nella resistenza ai farmaci.

Lo studio METEOR ha dimostrato l’efficacia di cabozantinib in una popolazione ampia di pazienti (658). Nel confronto con everolimus, attuale standard di seconda linea di trattamento del RCC avanzato, cabozantinib ha prodotto:

• Miglioramento della sopravvivenza globale: OS mediana 21.4 vs 16.5 mesi (95%CI 18.7–not estimable vs. 14.7–18.8):

o Riduzione del rischio di morte del 34%: HR=0.66 (95%CI:0.53–0.83), P=0.0003.

• Miglioramento della PFS: PFS mediana 7.4 vs 3.9 mesi (95%CI:6.6–9.1 vs 3.7-5.1):

o Riduzione del rischio di progressione del 49%: HR=0.51 (95%CI:0.41–0.62), P<0.0001.

• Maggiore tasso di risposta obiettiva:

o ORR 17% (95%CI:13–22) vs 3% (95%CI:2–6); P<0.001.

• L’efficacia di cabozantinib su OS e PFS è stata confermata in tutti i sottogruppi di pazienti, anche in pazienti con metastasi ossee e viscerali.

Le linee guida internazionali ESMO, EAU raccomandano cabozantinib come standard di terapia nella seconda linea di trattamento dopo fallimento di un TKI (entrambi con livello di evidenza IIA). Anche le linee guida AIOM 2017 propongono una raccomandazione positiva forte dell’utilizzo di cabozantinib nell’RCC in seconda linea di trattamento.

Complessivamente i dati preclinici generati dimostrano che cabozantinib ha potenti effetti anti-angiogenici ed antitumorali in diversi modelli tumorali.

**Immunoterapia**

L’immunoterapia consiste nella somministrazione di sostanze prodotte dall’organismo stesso oppure di origine sintetica per stimolare, orientare o ripristinare il sistema immunitario dell’organismo a difendersi dalla malattia. Può essere utile per controllare la malattia di stadio avanzato oppure che ha già prodotto metastasi in altri organi. In alcuni casi può servire a ridurre le dimensioni del tumore o a rallentarne la crescita.

Le sostanze in passato più utilizzate per la terapia biologica del cancro del rene erano l’interferone alfa e l’interleuchina 2, ma oggi sono utilizzate solo in casi eccezionali, in quanto superate, in termini di efficacia e tollerabilità, da nuovi immunoterapici chiamati inibitori dei *checkpoint* immunitari.

**Chemioterapia**

Il cancro del rene è estremamente resistente alla chemioterapia e non ci sono chiare indicazioni per somministrarla a pazienti con carcinoma renale a cellule chiare metastatico. Solo alcuni particolari e rari tipi di tumore del rene, come quelli a cellule del Bellini, vengono trattati con la chemioterapia, essendo biologicamente più simili ai tumori della vescica che ai carcinomi renali veri e propri.

**Radioterapia**

La radioterapia consiste nell’uso di radiazioni ad alta energia per distruggere le cellule tumorali, cercando al tempo stesso di danneggiare il meno possibile le cellule normali. Il cancro del rene è poco sensibile alle radiazioni, per questo il trattamento viene riservato ad alcune situazioni quali le metastasi ossee ed encefaliche.