

## ***Tumore del Rene: cosa è cambiato con l'Immunoterapia?***

L'abbiamo chiesto al **Prof. Camillo Porta**, Professore Associato di Oncologia presso l'Università degli Studi di Pavia.

Il carcinoma renale (RCC) rappresenta circa il 3% di tutti i tumori dell'età adulta, quattordicesima neoplasia per incidenza e settima causa di morte al mondo per cancro.

Nel 2006, globalmente, si sono osservati 209.000 nuovi casi di RCC e 102.000 decessi a esso correlati, mentre in Europa l'incidenza stimata per anno è stata di 29.600 nuovi casi nel sesso maschile e di 16.700 nuovi casi in quello femminile.

Circa il 30% dei pazienti affetti da RCC si presenta già con metastasi alla diagnosi, mentre ben il 25% circa dei pazienti operati radicalmente per una neoplasia localizzata o localmente avanzata, è comunque destinata a sviluppare metastasi a distanza, nell'arco degli anni o, addirittura, dei decenni. Il tipo più frequente di tumore del rene nell'adulto è l'**adenocarcinoma**, che origina dalle cellule che rivestono i tubuli interni del rene, e di cui esistono **tre varianti**: a cellule chiare (25%), quella a cellule granulose (15%) e quella a cellule sarcomatose (10%); sono inoltre possibili forme miste di queste tre varianti.

### **IL TRATTAMENTO DEL TUMORE AL RENE**

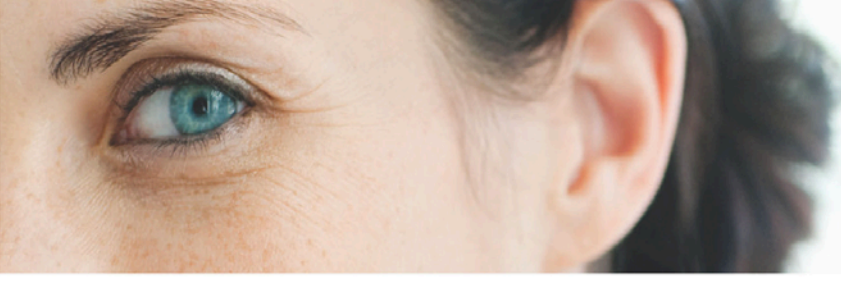
Se il tumore **non è metastatico** e limitato al solo organo, l'eliminazione del rene malato attraverso la **chirurgia**, rappresenta la soluzione terapeutica maggiormente adottata.

Se, invece, il tumore ha già sviluppato **metastasi**, l'approccio terapeutico si basava – fino a poco tempo fa - soprattutto sulla chemioterapia, anche se con risultati parziali.

Dal momento che il tumore renale è ricco di vasi, un'altra strategia terapeutica è rappresentata da farmaci biologici che agiscono ostacolando la formazione di nuovi vasi che nutrono il tumore (angiogenesi, VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare): in questo ambito farmaci cosiddetti **farmaci angiogenici** (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib), sono gradualmente emersi come strategia terapeutica per i pazienti affetti da RCC avanzato, sia pure in diverse indicazioni (e linee) terapeutiche. Analogamente, molecole mirate a inibire il pathway molecolare di mTOR (temsirolimus ed everolimus), si sono aggiunte al nostro attuale armamentario terapeutico.

Ancor più recentemente, anche la combinazione di un inibitore di mTOR quale l'everolimus, con un inibitore multichinasico ad attività (anche) anti-VEGFR, quale il lenvatinib, ha dimostrato di possedere attività antitumorale in pazienti affetti da RCC metastatico.

Negli ultimi anni la peculiare **immunogenicità** del tumore al rene - ovvero la possibilità di essere riconosciuto, e conseguentemente attaccato, dal nostro **sistema immunitario** – ha portato allo sviluppo e impiego di **farmaci**



**immunoterapici** (in passato le citochine, più recentemente i checkpoint inhibitors, quali il nivolumab) hanno dimostrato di possedere attività antitumorale nei confronti del RCC a cellule chiare, inizialmente solo nella seconda linea di terapia. Recentemente, la **combinazione di due checkpoint inhibitors**, ipilimumab e nivolumab, si è dimostrata estremamente attiva anche in prima linea, al punto di essere considerata un nuovo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, sia pur prevalentemente in una peculiare popolazione di pazienti, quella a rischio intermedio o cattivo.

Dopo l'era delle terapie a bersaglio molecolare, anche per il tumore del rene si apre ufficialmente **l'era dell'immunoterapia**, per lo meno in attesa (così almeno speriamo) che la combinazione di due strategie terapeutiche (immunoterapia e farmaci antiangiogenetici), ci consenta un ulteriore passo avanti, se non verso la cura vera e propria, almeno verso la reale cronicizzazione di quel killer silenzioso che è il tumore del rene.

## **RADIOTERAPIA E BONE-TARGETING AGENTS**

Per anni, il tumore al rene è stato considerato una neoplasia radioresistente; tuttavia, l'utilizzo di metodiche moderne di radioterapia si sono dimostrate efficaci anche in questa neoplasia, per quanto prevalentemente a finalità palliativa.

Le metastasi ossee da RCC beneficiano, oltre che della radioterapia, anche dei cosiddetti bone-targeting agents, acido zoledronico e denosumab, con il primo che potrebbe avere un impatto favorevole anche sulla sopravvivenza, e non solo sull'incidenza di eventi scheletrici (fratture patologiche, compressioni midollari, dolore, e necessità di radioterapia a finalità antalgico-palliativa).