

## Dieci anni di Onconefrologia

### In depth review

#### Laura Cosmai

Ambulatorio di Onconefrologia, UOC Nefrologia e Dialisi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

#### Corrispondenza a:

Laura Cosmai

ASST Fatebenefratelli Sacco – via G.B Grassi, 74

E-mail: lacos@iol.it

#### ABSTRACT

L'Onconefrologia è una sottospecialità della Nefrologia che ha come obiettivo quello di occuparsi a 360 gradi della complessa e bidirezionale relazione tra tumore e rene.

In un mondo in cui ancora troppo spesso i Nefrologi tendono a considerare un paziente oncologico come "perso" e in cui gli Oncologi hanno timore a somministrare le terapie oncologiche ai pazienti con insufficienza renale per assenza di dati della Letteratura, l'Onconefrologia è nata con lo scopo di garantire le stesse opportunità di cura della popolazione generale ai pazienti con insufficienza renale.

Negli anni questa sottospecialità si è sviluppata e sempre più Nefrologi esperti sull'argomento supportano quotidianamente gli oncologici nelle decisioni clinico-terapeutiche affrontando casi di tossicità renale da terapia oncologica, gestendo i trattamenti in pazienti con insufficienza renale e occupandosi di tutte quelle condizioni associate sia alla patologia oncologica che renale sia in termini di prevenzione che di cura.

In questo lavoro ripercorreremo la storia dell'Onconefrologia analizzando quali sono i risultati raggiunti e quali gli obiettivi per il futuro.

**PAROLE CHIAVE:** onconefrologia, storia dell'onconefrologia, terapie oncologiche

## Introduzione

Negli ultimi anni il progressivo aumento della consapevolezza della necessità di una gestione multidisciplinare dei pazienti oncologici, il rapido sviluppo di nuove terapie antineoplastiche, l'aumentata sopravvivenza dei pazienti oncologici e quindi la maggior incidenza di insufficienza renale cronica hanno creato un terreno fertile per l'affermazione dell'Onco nefrologia. Questa sottospecialità della Nefrologia mira ad occuparsi a 360 gradi della complessa e bidirezionale relazione tra tumore e rene: infatti, se da una parte la presenza della neoplasia o del suo trattamento può essere causa di un danno renale, dall'altra la presenza di una malattia renale può alterare la biodisponibilità e quindi l'efficacia del trattamento oncologico stesso.

Oggi come oggi la cura del paziente oncologico dovrebbe essere multidisciplinare ed integrata, deve cioè tener conto non solo della gestione della malattia tumorale ma anche di tutte quelle condizioni che possono associarsi ad essa, sia in termini di prevenzione che di cura in situazioni specifiche.

Si sente sempre maggiormente la necessità di porre più attenzione clinica alle criticità che possono accompagnare la malattia oncologica. Tali criticità, una volta identificate, possono necessitare sia di interventi urgenti per supportare/ristabilire funzioni vitali, sia di interventi con intento prevalentemente di supporto per migliorare la qualità di vita e di cura, durante tutto l'iter della malattia oncologica, anche quando trattamenti oncologici attivi hanno sostanzialmente esaurito le proprie potenzialità. Garantire un trattamento appropriato in tutte le situazioni critiche del paziente oncologico è l'obiettivo che ci si deve porre utilizzando ogni competenza specialistica necessaria.

Nella gestione della malattia oncologica, quindi, le energie di ciascun specialista coinvolto dovrebbero essere rivolte a garantire la miglior terapia oncologica possibile con particolare attenzione al trattamento delle tossicità.

L'introduzione nel nostro armamentario terapeutico di tutta una nuova serie di farmaci antitumorali, quali gli anticorpi monoclonali diretti contro svariate proteine coinvolte nella patogenesi tumorale, gli inibitori dell'angiogenesi, gli inibitori di mTOR, l'immunoterapia, gli inibitori di HIF, i coniugati anticorpo-farmaco (ADC), ha finito per aumentare l'esposizione dei pazienti a sostanze potenzialmente nefrotossiche; molti farmaci antitumorali, infatti, possono esercitare un effetto nefrotossico diretto, reversibile o meno, sul rene, possono far precipitare una nefropatia pre-esistente, o causarne l'insorgenza ex-novo.

Questo complesso scenario è poi reso ancora più complicato da una scarsa comprensione dei meccanismi di danno renale indotto da questi farmaci, alcuni dei quali possiedono una nefrotossicità diretta per le loro caratteristiche chimiche, mentre altri possono diventare nefrotossici in condizioni particolari (ad esempio, per iperaccumulo o per la contemporanea presenza di fattori di rischio), senza contare il fatto che alcune di queste molecole possono causare effetti collaterali che, a loro volta, rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale (su tutti, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, etc.).

Si rende inoltre sempre più pressante la necessità di gestire tali farmaci nei pazienti nefropatici evitando inutili sospensioni o riduzioni di trattamento, cercando anche di rendere eleggibili questi pazienti ai protocolli di ricerca e a farmaci sperimentali.

## Storia dell'Onco nefrologia

La vera data di nascita dell'Onco nefrologia può essere identificata nel 1975, anno in cui Matas AJ et al. hanno pubblicato il primo lavoro in questo campo sul Lancet, nel quale veniva messo in luce l'aumento di incidenza di patologie neoplastiche nella popolazione con insufficienza renale cronica

[1]. Il termine Onconefrologia è invece più recente, se lo si cerca su Google non si trovano item precedenti al 2010, una ricerca nel 2011 ne evidenziava circa 871.

Dal 2010 ad oggi la stessa ricerca evidenzia 54.400.000 item, a prova del crescente interesse scientifico nei confronti di questa nuova disciplina.

Per quanto fosse noto che l'insufficienza renale sia estremamente comune nella popolazione generale, l'unica valutazione sistematica della sua prevalenza tra i pazienti oncologici è stata fatta nel 2007 con la pubblicazione dello studio IRMA ("Renal Insufficiency and Anticancer Medications"), che ha dimostrato un'elevata prevalenza di insufficienza renale tra 4684 pazienti affetti da neoplasie solide provenienti da 15 centri oncologici francesi [2]. Dei pazienti valutati nello studio (età media  $58,1 \pm 13,1$ ) quasi il 60% aveva una eGFR inferiore a  $90 \text{ mL/min/1.73m}^2$  a configurare un'insufficienza renale di grado 2.

Il problema appariva ancora più rilevante nei pazienti oncologici anziani, dove la prevalenza di insufficienza renale era compresa tra il 47,8% dello studio americano NHANES (che considerava pazienti al di sopra dei 70 anni di età) ed il 65,2% dello studio IRMA, nel quale il cut-off di età era stato stabilito a 65 anni.

E ancora, tra i pazienti sottoposti a chemioterapia il 16% svilupperà una IRC, con una riduzione media annuale del eGFR di  $24,5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , entro due anni dall'inizio della chemioterapia.

Inoltre, da uno studio retrospettivo presentato al Congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2012 è emerso che il rischio che un paziente con insufficienza renale possa sviluppare una neoplasia renale è direttamente proporzionale ai valori di eGFR (eGFR tra 45-90, l'Hazard Ratio (HR) è pari a 1,35, tra 30-44 HR è di 1,67 e per  $<30 \text{ l'HZ}$  è di 2,09).

Stante quanto sopra, nella pratica clinica è sempre più frequente trovarsi ad affrontare casi di tossicità renale da terapia oncologica, gestire i trattamenti in pazienti con insufficienza renale, il tutto spesso in assenza di dati della Letteratura ed esperienza personale a sostegno delle decisioni terapeutiche che si rendono necessarie in questi pazienti. Alcuni farmaci di recente sviluppo, inoltre, possono determinare una falsa insufficienza renale (pseudo-insufficienza renale) portando inevitabilmente ad una riduzione o sospensione di terapia del tutto inutile.

Inoltre, troppo spesso, i Nefrologi tendono a considerare un paziente oncologico, soprattutto se avanzato, come un paziente 'perso', sottovalutando il miglioramento dell'aspettativa di vita di questi pazienti indotto dai progressi terapeutici degli ultimi decenni.

D'altro canto, da parte loro, gli Oncologi sono spesso impreparati alla gestione di un paziente con insufficienza renale (o in dialisi), con il conseguente rischio di interrompere (o rinunciare del tutto a) trattamenti potenzialmente utili per i pazienti, trovandosi di fronte a tossicità che sarebbero invece gestibili con le adeguate conoscenze.

Nel 2011 è stato istituito presso l'American Society of Nephrology (ASN) un Gruppo di Studio di Onco-Nefrologia e, nel 2013, in Francia è stata fondata la Società Scientifica C-KIN (Cancer and Kidney network), un gruppo storico che riuniva farmacologi, nefrologi e oncologi.

In Italia, fu grazie al pensiero illuminato del Prof. G. Capasso e del Prof. S. Cascinu, rispettivamente Presidente SIN (Società Italiana di Nefrologia) e Presidente AIOM (Associazione Italiano Oncologia Medica), che nel 2013 fu istituita sotto l'egida delle due Società Scientifiche la prima Commissione Interdisciplinare AIOM-SIN.

Il lavoro della Commissione ha posto le basi per una duratura e solida collaborazione tra le due specialità. La commissione, tuttora attiva e rinnovata, ha lo scopo di creare protocolli comuni, condividere Linee Guida sulle tematiche di gestione integrata e multidisciplinare del paziente con

neoplasia e patologia renale, con l'obiettivo di sviluppare la ricerca scientifica in ambito Onco-Nefrologico. L'Onconefrologia è cresciuta in modo esponenziale negli ultimi anni grazie al grande entusiasmo, alla professionalità indiscutibile e alla visione di molti colleghi tra cui:

- D. Roccatello e Prof.ssa R. Fenoglio (Torino)
- A. Pani, Dr. M. Floris (Cagliari)
- M. Gallieni, Dr.ssa Laura Cosmai (Milano)
- L. Gesualdo, Prof. C Porta (Bari)
- G. Grandaliano (Roma)

Da questa collaborazione, che comprende anche altre Società Scientifiche internazionali, sono stati prodotti numerosi lavori pubblicati su riviste internazionali e abstract presentati a congressi nazionali e internazionali [3-7]. Dal 2014 la nostra Società Scientifica è parte integrata dello Steering Committee dedicato alla stesura delle Linee Guida AIOM sulla gestione del paziente con neoplasia renale [8], e dal 2022 è coinvolta nelle Linee Guida sulla gestione delle tossicità da immunoterapia.

Anche la Società Europea di Nefrologia (ERA-EDTA) e la Società Europea di Oncologia (ESMO) hanno posto l'accento sulla necessità di sviluppare questa nuova disciplina, creando Gruppi di Studio, organizzando congressi condivisi e identificando aree di ricerca comuni a livello europeo.

A queste attività, iniziate nel 2011, ha sempre partecipato l'équipe proponente questo nuovo progetto di collaborazione.

Dal 2022 è stata fondata l'American Society of Onconephrology e numerose Società Scientifiche in Europa e nel resto del mondo hanno creato e stanno creando collaborazioni nel campo dell'Onconefrologia.

### **Il primo Ambulatorio di Onconefrologia**

Il primo ambulatorio di Onconefrologia in Italia è stato inaugurato presso la UOC di Nefrologia di Cremona diretta dal Dr. F. Malberti, a maggio 2011, sotto la responsabilità della Dr.ssa L. Cosmai, per rispondere alle necessità dei pazienti oncologici con malattia renale, dalla presa di coscienza che la mancanza di conoscenze in questo ambito spesso portava a una gestione non ottimale del paziente. Se da una parte in campo oncologico negli anni diventava sempre più evidente la necessità di una gestione multidisciplinare del paziente oncologico e venivano istituiti team dedicati alle varie patologie neoplastiche, il paziente nefropatico restava escluso da questo tipo di gestione anche a causa della mancanza di conoscenze e di produzione scientifica in questo ambito, dell'esclusione dei pazienti con insufficienza renale dai trial clinici dei farmaci e di conseguenza della mancanza di linee guida chiare che aiutassero gli oncologi nella gestione dei pazienti. La "mission" di questo ambulatorio è partita quindi dall'improrogabile necessità di una gestione multidisciplinare condivisa finalizzata a garantire trattamenti migliori, ridurre la morbilità degli stessi, risparmiare risorse attraverso la riduzione dell'uso improprio di farmaci e di ricoveri per complicanze iatrogene, creare protocolli di ricerca clinica, creare protocolli di prevenzione del danno renale.

La denominazione dell'ambulatorio (Onco-Nefrologico) sottolineò sin dalla sua nascita il focus sulla necessità di una visione "non nefrocentrica" di questa popolazione di pazienti, basata sulla consapevolezza del peso prognostico sia del tumore che della nefropatia, patologie ben note per un eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale. Durante il primo anno di attività la complessità clinica e gestionale dei pazienti onconefrologici portò ben presto ad un cambio di locazione: l'ambulatorio venne ubicato presso il DH oncologico, integrandosi sia logisticamente che

culturalmente nell'attività oncologica, grazie alla facilitazione del confronto interdisciplinare e alla formazione reciproca fra oncologi e nefrologi.

La costituzione delle équipes multidisciplinari, fra cui quella dedicata al distretto genito-urinario nel 2017, comprendente oncologi, urologi, nefrologi, radiologi, radioterapisti e anatomo-patologi, diede ulteriore visibilità intraziendale all'ambulatorio e favorì da un lato l'allargamento delle indicazioni alla visita onconefrologica (ad esempio valutazione pre-nefrectomia in pazienti con filtrato renale ridotto o fattori di rischio per progressione di IRA da perdita di massa nefronica), dall'altro ridusse alcuni quesiti come la profilassi per il mezzo di contrasto organo-iodato, grazie alla discussione e alla condivisione delle linee guida radiologiche europee e dei criteri per individuare i pazienti realmente a rischio di nefropatia associata a mezzo di contrasto.

L'ambulatorio Onconefrologico, a cadenza settimanale, si arricchì ben presto di slot per le urgenze e, data la rapida ascesa della richiesta e la continua necessità di aggiornamento scientifico, si evidenziò la necessità di formare altri nefrologi in questa branca multidisciplinare. Dal 2012, l'ambulatorio è stato gestito da due nefrologi, che sono divenuti tre nel 2022 (Dr.ssa M. Foramitti, Dr.ssa F. Boni, Dr. G. Marchi).

Questo Ambulatorio fu definito "modello Cremona" dal Prof. M. Gallieni che ha sempre sostenuto e promosso l'Onconefrologia a livello nazionale internazionale.

### **Quali erano gli obiettivi**

L'obiettivo dell'Onconefrologia è quello di garantire il miglior trattamento oncologico possibile, prevenire lo sviluppo di AKI o di un peggioramento di una CKD pre-esistente, prevenire gli eventi avversi di pertinenza nefrologica, gestire le terapie non oncologiche nei pazienti con insufficienza renale cronica o in dialisi. Nei pazienti trapiantati di rene la relazione tra tumore e rene riguarda la gestione delle terapie oncologiche, della terapia immunosoppressiva e quando e se un paziente oncologico può essere candidato a trapianto di rene o, dall'altra parte donatore di rene.

Il primo ambulatorio di Onconefrologia italiano è nato quindi con l'obiettivo di creare un centro di riferimento per l'Onconefrologia, migliorare gli outcome dei pazienti oncologici affetti da concomitanti patologie renali, migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici e la loro assistenza. Per far questo si rende necessaria una presa in carico sistematica del paziente oncologico con concomitante patologia renale o a rischio di svilupparla, del paziente monorene chirurgico per neoplasia e la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici dedicati (Figura 1).

Dall'esperienza derivata dai primi anni di ambulatorio di Onconefrologia nel 2015 abbiamo pubblicato un "decalogo" con lo scopo di sottolineare le aree di collaborazioni tra oncologi e nefrologi per la miglior gestione del paziente (Tabella 1).

Maturando esperienza negli anni, ci siamo resi conto di quanti e quanto numerosi siano gli ambiti in cui la stretta collaborazione tra oncologia e nefrologia può portare ad una migliore gestione dei pazienti (Tabella 2), ma non solo, sono anche aree di ricerca in cui investire per meglio conoscere i meccanismi di danno renale e l'associazione tra neoplasia e malattia renale.

### Percorsi diagnostico-terapeutici dedicati

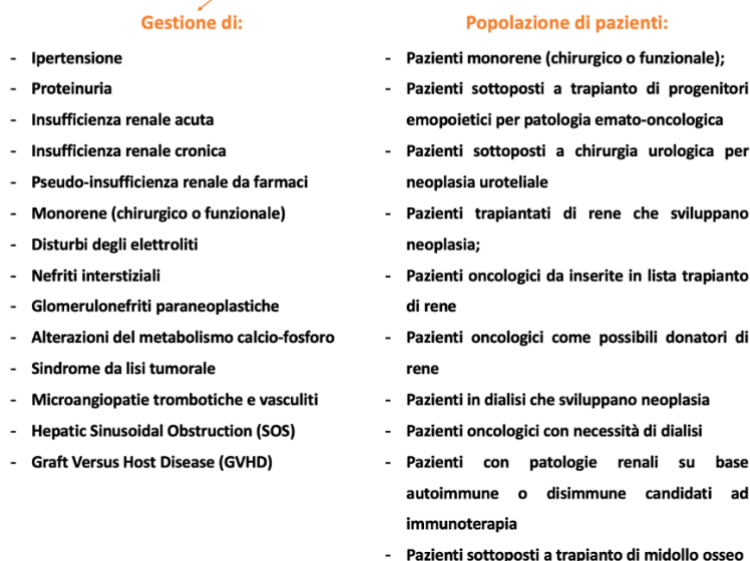


Figura 1. Percorsi diagnostico-terapeutici dedicati al paziente Onconefrologico.

1. Insufficienza renale acuta e cronica nei pazienti oncologici
2. Effetti nefrotossici della terapia oncologica, sia della chemioterapia tradizionale che dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare
3. Manifestazioni renali paraneoplastiche
4. Gestione dei pazienti nefrectomizzati per carcinoma renale
5. Gestione della terapia dialitica e trattamento oncologico attivo
6. Trapianto renale in pazienti sopravvissuti a un tumore e rischio oncologico in pazienti con ESRD
7. Trattamento oncologico in pazienti trapiantati di rene
8. Gestione del dolore in pazienti oncologici con malattia renale
9. Sviluppo di line guida integrate per i pazienti onco-nefrologici
10. Trial clinici sviluppati in modo specifico per pazienti onco-nefrologici

Tabella 1. Il Decalogo. ESRD, End Stage Renal Disease.

1. Anemia ed ESA nei pazienti oncologici con CKD
2. Mezzo di contrasto nei pazienti oncologici
3. Disturbi elettrolitici e disturbi dell'equilibrio acido-base nei pazienti oncologici
4. Nefrite interstiziale secondaria a terapia con ICI e il suo uso nei pazienti trapiantati
5. Consulto nutrizionale nei pazienti con cancro e CKD
6. Patologie ematologiche e insufficienza renale
7. TMA relata a cancro e/o terapia oncologica
8. Tumor Lysis Syndrome
9. Fosforo e nuovi FGFRs inibitori
10. Tumori urologici, non solo RCC
11. Osso, rene e cancro
12. Come misurare la funzione renale nel paziente oncologico
13. Danno renale radiazioni-relato
14. Nefrotossicità secondaria a CART-cell
15. Uso di tecniche di aferesi nei pazienti oncologici
16. Pseudo-AKI
17. Gestione della proteinuria (VEGF/-VEGFRs inibitori)
18. Terapie Combo: ICI/TKI, CT/ICIs, ICI/ICIs
19. Ruolo della biopsia renale nei pazienti oncologici
20. Nefrotossicità da ADC
21. Nefrotossicità da nuove immunoterapie
22. Nuovi approcci terapeutici

Tabella 2. Oltre il Decalogo. ADC, Antibody Drug Conjugate; CKD, Chronic Kidney Disease; CT, Chemo-therapy; ESA, Erythropoiesis Stimulating Agents; FGFR, Fibroblast Growth Factor Receptor; ICI, Immune Checkpoint Inhibitors; TMA, Thrombotic Microangiopathy; RCC, Renal Cell Carcinoma; TKI, Tyrosine Kinases Inhibitors.

## Conclusioni

L'Onco nefrologia è una sottospecialità in continua crescita, un modello di collaborazione per la migliore gestione del paziente affetto da neoplasia e malattia renale cronica, oltre che un vasto ambito di ricerca. La sua crescita ha portato allo sviluppo di ambulatori, consulti multidisciplinari, congressi dedicati, Linee Guida condivise, produzioni scientifiche in stretta collaborazione e creato una lingua comune tra nefrologia e oncologia (Figura 2).

### Cosa significa realmente occuparsi di Onco nefrologia:

- Significa fare in modo che i nostri pazienti siano curati e non "ghettizzati"
- Significa gestire le tossicità di nostra competenza in modo da continuare la terapia oncologica
- Significa dare risposte
- Significa uscire dal ruolo esclusivamente nefrologico e pensare al paziente che hai davanti, alla sua prognosi con/senza terapia, alle opzioni terapeutiche
- Significa prendersi responsabilità quando non ci sono evidenze e linee guida
- Significa continuare a studiare perché l'oncologia corre
- Significa parlare una lingua comune che non sia quella esclusivamente nefrologica
- Significa acquistare fiducia dagli oncologi e viceversa

Figura 2. Cosa significa realmente occuparsi di Onco nefrologia.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet*. 1975;19;1:883-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91684-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91684-0).
2. Launay-Vacher V, Oudard S, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 2007;110(6):1376-84. <https://doi.org/10.1002/cncr.22904>.
3. Cosmai L, Porta C, Gallieni M, et al. Onconephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):515-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv320>.
4. Cosmai L, Porta C, Perazella MA, al. Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1503-1510. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy188>.
5. Fenoglio R, Cozzi M, Del Vecchio G, et al. The need for kidney biopsy in the management of side effects of target and immunotherapy. *Front Nephrol*. 2023;3:1043874. <https://doi.org/10.3389/fneph.2023.1043874>.
6. Bonilla M, Gudsoorkar P, Wanchoo R, et al. Onconephrology 2022: An Update. *Kidney360* 4(2):p 258-271 <https://doi.org/10.34067/KID.0001582022>.
7. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, et al. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:47-77. <https://doi.org/10.3322/caac.21636>.
8. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. *Kidney Int*. 2018;94(3):471-483. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.023>.
9. Meraz-Munoz A, Langote A, D Jhaveri K, et al. Acute Kidney Injury in the Patient with Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:611. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040611>.
10. Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, et al. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet*. 2020;396:277-287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30540-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30540-7).
11. Perazella MA, Rosner MH. Acute Kidney Injury in Patients With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32:351-9. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.042>.